

Statistische Untersuchungen über die Höhe und den
zeitlichen Verlauf von Serum-Eisen und Serum-
Transaminasen bei epidemischer und hämatogener Hepatitis

Ein Beitrag zur Häufigkeit der sogenannten anikterischen
und subikterischen Verlaufsformen und zur Bedeutung
der Höhe des Serum-Eisen-Wertes für die Diagnostik
dieser Erkrankungen

vorgelegt

von

Hans Georg Trier

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i.Br.
Direktor: Professor Dr.Dr.h.c.L.Heilmeyer

Statistische Untersuchungen über die Höhe und den zeitlichen
Verlauf von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen bei epidemi-
scher und hämatogener Hepatitis

Ein Beitrag zur Häufigkeit der sogenannten anikterischen und
subikterischen Verlaufsformen und zur Bedeutung der Höhe des
Serum-Eisen-Wertes für die Diagnostik dieser Erkrankungen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

H o h e n M e d i z i n i s c h e n F a k u l t ä t

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i.Br.

vorgelegt
von

Hans Georg Trier

aus

Berlin

1964



D e k a n : Professor Dr. H. Holzer
R e f e r e n t : Professor Dr. G. Hoffmann

Inhalt

A.	Einleitung	
I.	Der Begriff der epidemischen und hämatogenen Hepatitis	7
II.	Das Serum-Eisen beim Infekt	11
III.	Das Serum-Eisen bei der epidemischen und hämatogenen Hepatitis	12
IV.	Die Serum-Transaminasen bei der epidemischen und hämatogenen Hepatitis	18
V.	Die anikterische Hepatitis	26
B.	Statistische Untersuchungen über die Höhe und den zeitlichen Verlauf von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen sowie über die Häufigkeit der sogenannten anikterischen und subikterischen Verlaufsformen bei epidemischer und hämatogener Hepatitis	
I.	Methodischer Teil	
1.	Material	32
2.	Relation zwischen Höhe des Serum-Eisens und Höhe der Serum-Transaminasen bei Hepatitis	34
3.	Zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGOT bei Hepatitis	35
4.	Zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGPT bei Hepatitis	43
5.	Normalisierung der erhöhten SGOT- und Serum-Eisen-Werte	44
6.	Normalisierung der erhöhten SGPT- und Serum-Eisen-Werte	44
7.	Häufigkeit der sogenannten anikterischen und subikterischen Hepatitis	45
II.	Ergebnisse	
1.	Relation zwischen Höhe des Serum-Eisens und Höhe der Serum-Transaminasen bei Hepatitis	46
2.	Zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGOT bei Hepatitis	48
3.	Zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGPT bei Hepatitis	51

4.	Normalisierung der erhöhten SGOT- und Serum-Eisen-Werte	54
5.	Normalisierung der erhöhten SGPT- und Serum-Eisen-Werte	55
6.	Besondere Verlaufsformen mit Unstetigkeiten im Verlauf der Serum-Transaminasen oder des Serum-Eisens	57
a)	Gleichzeitiger Wiederanstieg von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen	57
b)	Wiederanstieg des Serum-Eisens allein	58
c)	Wiederanstieg der Serum-Transaminasen allein	59
d)	Sonstige Fälle	60
7.	Häufigkeit der sogenannten anikterischen und subikterischen Hepatitis	63
III. Besprechung der Ergebnisse		
1.	Höhe und zeitlicher Verlauf von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen bei epidemischer und hämatogener Hepatitis	66
2.	Häufigkeit der sogenannten anikterischen und subikterischen Hepatitis	75
C.	Statistische Untersuchungen über die Höhe des Serum-Eisen-Erstwertes bei verschiedenen Erkrankungen	78
I.	Material und Methode	78
II.	Ergebnisse	82
III.	Besprechung der Ergebnisse	82
D.	Zusammenfassung	88
E.	Literatur	90
F.	Anhang	99

A. Einleitung

I. Der Begriff der epidemischen und hämatogenen Hepatitis

Unsere heutigen Kenntnisse über Erkrankungen der Leber beruhen im wesentlichen auf früheren Untersuchungen über die Herkunft des Ikterus. Im Jahre 1861 beschrieb ROKITANSKY (114) die akute gelbe Leberatrophie und stellte fest, daß massive Lebernekrose Gelbsucht hervorruft. Erst nach einer langen Entwicklung über die Begriffe des 'katarrhalischen Icterus' (143) und der 'Cholangie' (96) löste sich der Begriff der Hepatitis aus dem Zusammenhang der auf Gallenstauung beruhenden Gelbsuchtsformen (1,2,31). ROHOLM und IVERSEN teilten 1939 eine Technik der Leberpunktion mit, die systematische Untersuchungen der Leberbeteiligung in allen Stadien der Krankheit erlaubte (113). Danach ist über das anatomische Substrat der Hepatitis weitgehende Übereinkunft erzielt worden (146). Es besteht eine Kombination von Parenchymzellschädigung im Sinne einer Hepatose und entzündlichen Veränderungen am Mesenchym. Ein cholangitischer Prozeß, eine interstitielle oder eine seröse Hepatitis wird in unkomplizierten Fällen nicht beobachtet, die Disse'schen Räume sind nicht verbreitert (145,22). Nach VOEGT (146) gehen die Auffassungen in der pathogenetischen Deutung der Befunde noch auseinander; es besteht keine Einigung, ob ein primärer Gefäßprozeß mit sekundärer Parenchymschädigung - oder umgekehrt - besteht oder ob spezifisches Parenchym und Mesenchym gleichzeitig befallen werden. BECKMANN (4) ist auf Grund der Untersuchungsergebnisse bei Leberpunktionen der Ansicht, daß wir bei der Hepatitis epidemica als dem Prototyp des in Frage stehenden Krankheitsbildes klinisch durchaus berechtigt sind, hier direkt von Hepatitis zu sprechen, da die Veränderungen an den Kapillaren im Vordergrund stehen. - Da für späte Stadien (128) eine sichere Unterscheidung der Hepatitis epidemica von ätiologisch anderen Leberaffektionen (Morbus Weil,

Gelbfieber, die Leberveränderungen bei toxischer Diphtherie und Scharlach und bei manchen Fällen von Verbrennung und Hitzschlag) pathologisch-anatomisch nicht möglich ist, können unter dem Begriff 'Hepatitis' die Virushepatitiden und die toxischen Hepatitiden (durch endogene, chemische und bakterielle Toxine) zusammengefaßt werden. Unter diesen Erkrankungen sind die epidemische Hepatitis (synonym mit Hepatitis epidemica, infectious hepatitis, infective hepatitis) und die hämatogene Hepatitis (Serumhepatitis, homologer Serumikterus, Inokulations-Hepatitis) weitaus am häufigsten vertreten.

Erste Berichte über eine infektiöse Gelbsuchtserkrankung in West- und Mitteleuropa finden sich nach FORD (cit.37) im Jahre 751 in einem Brief an St.Bonifatius, Erzbischof von Mainz. Aus dem 17. und 18.Jahrhundert ist mehrfach das Auftreten epidemischer Gelbsucht besonders unter Soldaten überliefert. HENNIG stellte 1890 bereits 80 europäische (von 1699 ab) und 6 außereuropäische Epidemien von 'Infektionsikterus' zusammen (54), ohne sie freilich ätiologisch trennen zu können. Neben den in friedlichen Zeiten ablaufenden pandemischen Wellen, die von lokalen epidemischen Steigerungen der Morbidität durchbrochen wurden, brachten Kriege zu allen Zeiten zahlenmäßige Anstiege (45).

Aus dem ersten Weltkrieg liegen zahlreiche Berichte über Epidemien von katarrhalischem Ikterus vor (61,17,117 u.a.). In noch größerem Ausmaß trat die Erkrankung im zweiten Weltkrieg an den Kriegsschauplätzen auf; im deutschen Heer machte die Hepatitis epidemica mehr als 6 % aller internen Erkrankungen aus (45,64,133). Die Tendenz zu ihrer weiteren Ausbreitung kann vor allem in den Ländern verfolgt werden, in denen die Krankheit meldepflichtig ist. So verzeichneten die USA (139) 1954 mit etwa 50 000 Erkrankungen einen Gipfel der Morbidität, 1957 einen Abfall auf 15 000 Fälle und seither einen ständigen Anstieg, sodaß im ersten Halbjahr 1961 über 43 000 Erkrankungen an Hepatitis epidemica gemeldet wurden. -

Die Virusätiologie der Hepatitis epidemica wurde zuerst durch positive Übertragungsversuche von Mensch zu Mensch mit Duodenalsaft Hepatitiskranker (144) wahrscheinlich gemacht. Der Er-

reger wird bisher als Hepatitis-Virus A bezeichnet. Die Inkubationszeit liegt meist zwischen 14-40 Tagen. Das Virus kann in der präikterischen und zu Beginn der ikterischen Phase in Blut und Stuhl nachgewiesen und auf Menschen peroral oder parenteral übertragen werden. Unter natürlichen Verhältnissen erfolgt die Infektion auf dem oral-intestinalen Weg.

Mit der Zunahme der Impfungen wurde die Aufmerksamkeit auf gehäufte Hepatitis-Fälle gelenkt, die nach Injektion von Rekonvaleszenten-Serum gegen Masern, Mumps, Gelbfieber und Pappataciefieber, nach Behandlung mit Vaccinen, die aus menschlichem Serum hergestellt waren, und nach Bluttransfusionen auftraten (103). Es wurde ein infektiöses Agens von an Hepatitis epidemica erkrankten Spendern vermutet. Da sich die so erzeugte Hepatitis durch die längere Inkubationszeit und die fehlende Infektiosität für Kontaktpersonen von der Hepatitis epidemica wesentlich unterschied (33), wurde die Inokulations-Hepatitis als selbständige Erkrankung abgetrennt, obwohl klinisch und pathologisch beide Krankheitsbilder übereinstimmen (4). Als inokulierte Hepatitiden wurden auch die meisten Fälle von sogenanntem 'Salvarsan-Ikterus' erkannt, die im Anschluß an Salvarsan-Injektionen gegen Syphilis auftraten. Sie waren anfangs allein durch die toxische Wirkung des Salvarsan-Moleküls oder seiner Komponenten erklärt worden; RUGE (115) vermutete auf Grund der Zunahme der Fälle von Salvarsan-Ikterus bei gleichzeitigem Frequenzanstieg der Hepatitis epidemica und wegen der klinischen Ähnlichkeit einen gemeinsamen Erreger. BIGGER (10) zeigte, daß ein hämatogenes Hepatitis-Virus - durch Blut, Plasma oder Serum übertragen - für diese Form der Gelbsucht verantwortlich sein müsse. Nach Einführung einer verbesserten Desinfektion verschwand der 'Salvarsan-Ikterus' dementsprechend fast vollständig; die Inokulationsgefahr einer Hepatitis bei Serumgaben und Bluttransfusionen stellt jedoch noch ein erhebliches Problem dar.

Der nur parenteral übertragbare Erreger wird als Hepatitis-Virus B bezeichnet und bisher von den meisten Autoren als eine Variante des Virus A angesehen. Die Inkubationszeit be-

trägt meist 60-140 Tage, oder länger (43,9). In der neueren Literatur wird jedoch eine sichere Unterscheidung der Virusarten A und B nach der Inkubationszeit nicht für möglich gehalten, da sich die Inkubationszeiten beider Formen angeblich überschneiden (112). Im Gegensatz zum Virus A läßt sich der Erreger B nicht nur während der akuten Phase, sondern bereits in der Inkubation im Blutserum nachweisen; einmal Erkrankte können bis zu 5 Jahren Virusträger bleiben. Als Infektionsquelle kommen besonders Rekonvaleszenten oder in der Inkubation befindliche Personen in Frage.

Bis 1961 war eine sichere reproduzierbare Übertragung des Virus A oder B auf Laboratoriumstiere, bebrütete Hühnerembryonen oder Gewebekulturen nicht bekannt geworden (9). In neuerer Zeit gelang der Gruppe von RIGHTSEL und TAYLOR (109) die Isolierung in Gewebekulturen. Die Anwendung von Ultrafiltration, Ultrazentrifugierung und E-Mikroskopie ergab für diese Erreger übereinstimmend eine Größe von etwa 15 m μ . Der Nachweis verschiedener Serotypen gibt Grund zu der Annahme, daß die bisherige Unterscheidung eines Virus A der Hepatitis epidemica und eines Virus B der Serumhepatitis hinfällig wird und daß den beiden klinischen Formen verschiedene Serotypen des gleichen Virus zu Grunde liegen (44).

Als 'Hepatitis epidemica' bzw. 'Serumhepatitis' werden somit nur die Leberaffektionen bezeichnet, die durch den bisher als Hepatitis-Virus A bzw. -Virus B bezeichneten Erreger hervorgerufen werden.

Nicht unter diese Begriffe fallen die durch das Coxsackie-Virus Typ B 5, den Erreger der Mononucleosis infectiosa, die Rickettsia Burneti des Q-Fiebers und durch Arbor-Viren (Gelbfieber-Virus) erzeugten seltenen übrigen Virus-Hepatitis (44) und die toxischen Hepatitiden.

II. Das Serum-Eisen beim Infekt

Im weiteren wird für Eisen auch das Zeichen Fe verwendet.- Es ist bekannt, daß bei Infekten gesetzmäßig eine Hyposiderämie auftritt. Sie entsteht bei einigen Infektionskrankheiten bereits in der Inkubationsphase. Gleichzeitig mit dem Serum-Eisen ist beim Infekt auch das Transferrin vermindert. Die Hyposiderämie und die Transferrinverminderung können durch Gaben von Fe oder Transferrin nicht beeinflußt werden. Auch nach Erhöhung des Transferrinspiegels wird zugeführtes Fe beschleunigt aus dem Plasma entfernt; die Transferrinverminderung stellt also nicht die entscheidende Ursache für die Hyposiderämie dar. Nach Abklingen des Infekts normalisieren sich Fe- und Transferringehalt des Plasmas wieder, falls nicht ein echter Eisenmangelzustand als Komplikation vorliegt (71). Einverleibung von das RES aktivierenden Reizkörpern wie Toxinen, artfremden Eiweißen und körpereigenen Eiweiß-Zerfallsprodukten, und Stress bzw. ACTH-Gaben rufen die gleichen Erscheinungen wie der Spontaninfekt hervor. Bei aktiver Immunisierung von Serum-Pferden und -Hammeln mit Diphtherie- und Tetanus-Toxin oder mit abgetöteten und lebenden Meningokokken geht die Senkung des Serum-Eisenspiegels der Antikörperbildung voraus, und normalisiert sich das Serum-Eisen erst nach Erreichen eines genügenden Antitoxin-Titers. Die infektiöse Plasma-Eisenverminderung ist deshalb anfangs als unspezifische Abwehrreaktion vor der Bildung spezifischer Antikörper gedeutet worden (48).

Durch Markierung des Transferrin mit Fe^{59} und anschließende Messung der Plasmaaktivität kann die Geschwindigkeit des Eisenabstroms aus der Blutbahn bestimmt werden; sie ist im Infekt beschleunigt.

Durch Messung der Gamma-Aktivität über den Organprojektionsstellen und andererseits histochemisch wurde auch eine Änderung der Eisenverteilung innerhalb des Körpers beim Infekt ermittelt. Ein großer Teil des Fe war z.B. bei Lentasepsis nicht nur im Knochenmark, sondern auch in Leber und Milz gespeichert, d.h. die Eisenavidität der stoffwechselaktiven

Gewebe ist beim Infekt offenbar zu Gunsten des Abwehrzellsystems (RES) verschoben. Gleichzeitig entsteht während der Infektabwehr eine verstärkte Resorption und Retention von Fe aus dem Magen-Darm-Kanal (71).

III. Das Serum-Eisen bei der epidemischen und hämatogenen Hepatitis

Während sich im Laufe von Infektionen normalerweise eine mehr oder weniger ausgeprägte Sideropenie entwickelt, ist bei der unkomplizierten akuten Hepatitis regelmäßig eine Erhöhung des Serum-Eisenspiegels zu beobachten. Als erste haben WARBURG und KREBS (147) über einen solchen Befund berichtet; die Gesetzmäßigkeit einer Transporteisenerhöhung während des Hepatitisverlaufs ist später durch systematische Untersuchungen vieler Autoren gesichert worden (6,7,13,16,18,28,39,42,51,52,63,67,70,73,79,80,89,99,106,127,130,135,136,141). Dennoch kann die Hepatitis nicht als 'einzige Infektionskrankheit mit Hypersiderämie' bezeichnet werden: Kontrolliert man bereits ihr Initialstadium, so findet man in der präikterischen und zu Beginn der ikterischen Phase - zusammen mit Temperaturerhöhungen und anderen Allgemeinsymptomen der Infektion - anfangs auch ein deutliches Abfallen des Serum-Fe, nach HEMMELER um 20 bis 50 % des Normalwertes (6,42,52,53,70). Morphologisch entspricht dieser Phase das Vorherrschen von lebhaften Mesenchymzellwucherungen mit Zellinfiltraten von etwa 1 Woche Dauer. Nach Fallen der Temperatur, mit Entfaltung der nekrotischen Phase mit Zelluntergang und langsamer Regeneration des Leberparenchyms, setzt jedoch der kennzeichnende starke Anstieg des Serum-Fe ein.

Da das eisenbindende Beta-1-Globulin (Transferrin oder Siderophilin) vermutlich hepatogen ist, wurden bei Hepatitis auch Veränderungen dieses Proteins bzw. der Eisenbindungskapazität in Betracht gezogen. In der früheren Literatur werden unterschiedlich erniedrigte bis erhöhte Werte angegeben (16,79,80,153). Neuere Untersuchungen ergaben für die Hepatitis übereinstimmend eine normale totale und verringerte latente Eisenbindungskapazität, was einer stärkeren Sättigung entspricht

(39,56,59,121). Auf Grund von Messungen, bei denen das Transferrin nicht über seine Eisenbindungskapazität, sondern direkt durch eine Immunopräzipitations-Methode bestimmt wurde, wird von anderer Seite (140) bei diesem Krankheitsbild eine Transferrin-Verminderung, somit Verursachung der Hypersiderämie zum Teil durch Nicht-Transferrin-Eisen diskutiert. -

Das Serum-Fe reagiert angeblich auf akute Leberparenchymschädigung rascher und empfindlicher als die übrigen sogenannten Leberfunktionsprüfungen (89). Im Vergleich zu diesen wird ihm zur Differentialdiagnose des hepatischen und Verschlau-Ikterus ein größerer Wert zugesprochen (28,70 u.a.).

Über die zeitliche Korrelation von Serum-Fe- und Serum-Bilirubin-Erhöhung liegen folgende Angaben vor : Nach etwa 5 bis 7 Tagen ist die Hypersiderämie bei Hepatitis ausgeprägt vorhanden, sie dauert in der Mehrzahl der Fälle 4 bis 5 Wochen an und erreicht etwa 12 bis 31 Tage nach Auftreten des Ikterus ihren Höchstwert (cit.16). LAURELL (80) sah das Fe-Maximum meist etwa gleichzeitig mit dem Bilirubin-Maximum, manchmal erst nach dessen Absinken; BENDA und RISSEL (7) bezeichneten das Verhalten als konform, allerdings mit der Einschränkung, daß die Fe-Werte nach Abblassen des Ikterus nicht gleich zur Norm zurückkehrten. Die meisten Autoren beobachteten, daß das Serum-Fe sich später als das Serum-Bilirubin normalisiert (16,18,39,42,52,70), und sahen sonst keine brauchbare Korrelation (6). Nach HEMMELER (51,52) laufen Serum-Bilirubin und Serum-Fe anfangs häufig parallel, später divergent, und entsteht das Fe-Maximum oft nach Absinken des Bilirubins. Von anderer Seite wurde die Ansicht geäußert (73,89), das Serum-Fe sei nicht länger erhöht als das Serum-Bilirubin bzw. oft schon vor dem Bilirubin normalisiert.

Eine brauchbare regelmäßige Beziehung zwischen der Höhe des Serum-Fe und des Serum-Bilirubins während der Hepatitis konnte nicht festgestellt werden (13,16,52,66,73,80).

Die Frage nach der Ursache des Serum-Eisen-Anstiegs während der Hepatitis wird nicht einheitlich beantwortet. HEMMELER glaubte ihn 1939 mit einer verminderten Fe-Ausscheidung durch

die Galle erklären zu können in dem Sinne, daß die Hypersiderämie analog der Bilirubinämie durch eine Sekretion von Fe in die Lymphe statt in die Galle entsteht. Das Verhalten des Serum-Fe bei Verschuß-Ikterus und die neueren Vorstellungen über die Fe-Resorption sprachen gegen diese Hypothese. SKOUGE (130) erklärte ihn mit einer gestörten Deponierung des im Blutabbau frei werdenden Fe und durch die geschädigte Leberzelle, ebenso später VANNOTTI und DELACHAUX (141). BÜCHMANN wies auf die Abgabe des bisher retinierten und fixierten Fe durch die Leberzelle hin (18). Diese beiden Faktoren - erstens die erlahmende Aufnahmefähigkeit für das stetig anfallende Fe und zweitens die verlorene Retentionskraft für bereits gespeichertes Fe - wurden einzeln oder in Kombination von mehreren Autoren vertreten (7,13,28,63,66,153,154 u.a.). Gegen den ersten Faktor kann eingewandt werden, daß nach den heutigen Kenntnissen das Fe aus der physiologischen Hämolyse - ebenso das Nahrungsseisen - dauernd für die Erythropoese reutilisiert wird und nicht zirkuliert (53). KEIDERLING und SCHARPF (70) nahmen an, daß das durch Nekrobiose frei werdende Speiseisen und die behinderte Eisenausscheidung durch die Galle gegenüber dem Verlust der "regulierenden Funktion im intermediären Eisenstoffwechsel" von untergeordneter Bedeutung seien. Nach WUHRMANN und JASINSKI (154), welche die Verknüpfung von Dysproteinämien mit Störungen im Fe-Stoffwechsel hervorhoben, liegt die Ursache der gestörten Speicherung des katabolischen Eisens in der Synthesestörung des Ferritins in der kranken Leber.- OVERKAMP (98) untersuchte bei der akuten Hepatitis die Speicherfähigkeit des RES durch Bestimmung der Abwanderungsgeschwindigkeit von i.v. injizierten kolloidalen Eisensaccharaten. Er stellte fest, daß bei Hepatitis die bei sonstigen Infekten eintretende Erhöhung der Eisenavidität des RES ausbleibt, was er als 'relative Blockade des RES' bei Hepatitis bezeichnet. Diese Torpidität des RES ist nach seiner Meinung bei der Entstehung der Hypersiderämie mitbeteiligt. Entsprechende Befunde finden sich in Tierversuchen nach Alteration des epithelialen Leberparenchyms durch CCl_4 und des RES durch Radiogold (67-69). Im Gegensatz hierzu hält LANGE 1958 eine herabgesetzte Speicherfähigkeit des RES bei

Hepatitis für unwahrscheinlich, da die Kupffer'schen Sternzellen der Leber hierbei histologisch die gleichen Merkmale der hyperplastischen Aktivitätssteigerung wie bei anderen Entzündungen aufweisen (79,86,113).

Ein weiterer Erklärungsversuch für die Hypersiderämie bei Hepatitis bediente sich der in früheren Untersuchungen zum Teil erhöht gefundenen Eisenbindungskapazität (80 u.a.), wogegen die Inkonstanz und Geringfügigkeit solcher Erhöhungen eingewendet werden mußte (79,53). Wie vorher angeführt, ergaben neuere Untersuchungen bei Hepatitis eine normale totale Eisenbindungskapazität.

Die Ansicht, daß aus der nekrotischen Leberzelle Fe in irgend einer Form freigesetzt würde, wurde wesentlich gestützt durch die Mitteilung (105), daß bei Hunden durch einmalige Gabe von CCl_4 akute Leberzellnekrosen mit gleichzeitig erfolgendem Serum-Fe-Anstieg erzeugt werden konnten. Dabei war die Hypersiderämie dem Ausmaß der Leberzellnekrosen proportional.

KEIDERLING, WÖHLER und ALTMAYER hatten 1954 nach Versuchen an Ratten die Vermutung geäußert, daß Hypersiderämie evtl. auf Freisetzung von Ferritin beruhen könne (72). HEILMEYER und WÖHLER beschrieben dann 1955 eine Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung eines Hämochromatose-Patienten; sie beobachteten extreme Serum-Eisen-Werte um 1750 Gamma% und wiesen dabei eindeutig Ferritin in größerer Menge im Plasma nach; histologisch fanden sich frische Nekroseherde der Leber. Da auch bei der akuten Hepatitis - wenn auch in geringerem Umfang - Leberzelluntergänge vorkommen, schlossen sie, daß auch hier für die Hypersiderämie eine Ferritinfreisetzung eine Rolle spielen könne (50). Ebenso wiesen 1956 REISSMANN und DIETRICH mit einer serologischen Methode Ferritin im Serum von Patienten mit akuter gelber Leberatrophie, Virushepatitis und Morbus Hodgkin mit Leberbeteiligung nach (106). Das Erscheinen von Ferritin war dabei an akute hepatozelluläre Nekrosen gebunden. Der höchste Ferritin-Wert betrug - bei akuter gelber Atrophie - 863 Gamma% bei einem Serum-Fe von 1426 Gamma%; es ließ sich sonst jedoch eine Korrelation von Serum-Eisen und Ferritin im Blut nicht feststellen.

WÖHLER und SCHONLAU (125) gelang der Nachweis von Ferritin

im Serum in Fällen von Hepatitis epidemica, Inokulations-Hepatitis, akuter Leberdystrophie, chronisch-rezidivierender Hepatitis, Leberzirrhose, Hämochromatose, Leberparenchymschäden anderer Genese und bei normalem Serum-Eisen nach Röntgenbestrahlungen. Eine Ferritin-Ausschleusung aus geschädigten Leberzellen kann somit auch bei chronischen Prozessen mit schleichenden Zelluntergängen erfolgen; ein niedriger Serum-Fe-Wert schließt das Vorhandensein von Ferritin im Serum nicht unbedingt aus. Das Ferritin scheint dabei nicht nur aus der Leber zu kommen : bei akuter gelber Leberatrophie, Zirrhose und hypoxämischer Leberschädigung wurde ein verminderter Ferritingehalt von Leber u n d Milz gefunden (107), ebenso in Tierversuchen mit CCl_4 (72).

Die Tatsache einer Ferritinfreisetzung bei Leberparenchymschäden ist somit erwiesen; über den Anteil des Ferritins an der Serum-Eisen-Erhöhung bestehen noch keine sicheren Angaben. Er wird teilweise als "nicht sehr hoch" angesehen (121), teilweise als der wichtigere, größere Faktor für die Erhöhung des Serum-Fe betrachtet (136). Die Ferritinfreisetzung bei Hepatitis steht möglicherweise in Verbindung zu der klinisch bekannten Diuresehemmung während dieser Krankheit, wie sie im Kauffmann-Wollheim'schen Wasserversuch zum Ausdruck kommt (25), da vom Ferritin eine vasoaktive und u.a. adiuretische Wirkung bekannt ist (90). Dies führte zu der Bezeichnung des Ferritins als VDM (= Vasodepressor-Material) durch die Gruppe von MAZUR. In den oben erwähnten Untersuchungen (106) (25) konnten Schocksymptome im Sinne eines VDM-Effektes nicht beobachtet werden. Das Ferritin hätte demnach in der sogenannten inaktiven Ferridisulfidform vorgelegen.

Bestehen Beziehungen zwischen der Höhe des maximalen Serum-Fe-Anstiegs während der Hepatitis und ihrem klinischen Schweregrad ? Es wurde vermutet, die Höhe des Serum-Fe sei dem Ausmaß des Leberparenchymschadens annähernd proportional (73, 89). Tierexperimentell war die Hypersiderämie auf die Nekrosephase beschränkt und stand ebenfalls in einer gewissen quantitativen Beziehung zum Ausmaß des Leberzellunterganges (106).

Hiermit scheinen Beobachtungen in Widerspruch zu stehen, die

bei akuten dystrophischen Schüben im Verlaufe schwerer Hepatitiden gemacht wurden : Der Übergang einer Hepatitis in subakute oder akute Leberatrophie ist oft gekennzeichnet durch einen Abfall des vorher erhöhten Serum-Fe auf normale oder subnormale Werte (6,39,52,70,79), so daß fallendes Serum-Fe bei weiter erhöhtem Serum-Bilirubin oder bei weiterer klinischer Verschlechterung als prognostisch übles Zeichen gewertet werden kann. HEILMEYER hat diesen Fall als extreme Stressreaktion bezeichnet, wobei es wieder zu einer vermehrten Aufnahme des Fe im übrigen RES komme (cit.6). Andererseits garantiert ein sehr hohes Serum-Fe nicht unbedingt komplikationsfreien Verlauf (53).

In diesem Zusammenhang muß beachtet werden, daß nach den heutigen Kenntnissen der Grad der Hypersiderämie bei Hepatitis wohl mit abhängig sein muß vom Depoteisengehalt der Leber zu Beginn der Erkrankung, und daß dieser starken Schwankungen unterliegt (16). -

Die hepatitische Eisenstoffwechselstörung wurde beschrieben (69) mit einer Vermehrung des Plasmaeisenbestandes, einer Austauschbeschleunigung und Erhöhung der Plasmaeisenumsatzrate, einer Herabsetzung der Eiseneinbaurrate in die Erythrozyten und einer Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer.

Eine auffällige Erscheinung stellen die spontanen tagesrhythmischen Schwankungen des Serum-Fe dar, die zuerst von SKOUGE 1939, VAHLQUIST 1941 und HEMMELER 1943 beschrieben wurden : Bei Gesunden ist der Eisenspiegel morgens etwa 30 Gamma% höher als abends, die Differenzen schwanken jedoch (12,53). HEMMELER sah die Ursache im Rhythmus des vagosympathischen Systems mit seinem Wechsel von ergotroper und trophotroper Phase (letztere mit höherem Serum-Fe). Er fand die Schwankungen bei Hepatitis absolut und relativ deutlich verstärkt. RECHENBERGER und HEVELKE (104) bestätigten die Wellenbewegung beim Gesunden. Sie erklärten sie mit der Annahme von 2 Phasen der Leberzelle : erstens der galleproduzierend sekretorischen, einhergehend mit dem Maximum des Serum-Fe, und zweitens der glykogenspeichernden assimilatorischen Phase , in der die Leberzelle das Fe aus Resorption und Blutmauserung aufnimmt. Nach ihren Be-

funden sistiert aber bei Hepatitis im Stadium des schwersten Leberzellschadens die Rhythmik. Von anderer Seite wurde als Ursache der spontanen Schwankungen die phasenweise Tätigkeit des Knochenmarks und der Leber angesehen (63).

Nach SCHÄFER (116) besteht normalerweise eine Regulation vom Hypothalamus über Hypophyse - NNR zum intermediären Eisenstoffwechsel; dessen wichtigstes Regulationsprinzip ist das RES. Der gleiche Weg vom Diencephalon zum RES wird außerdem über das autonome Nervensystem zurückgelegt.

Für die Serum-Eisen-Erhöhung bei Hepatitis kann somit auch der Einfluß übergeordneter Regulationen diskutiert werden.

IV. Die Serum-Transaminasen bei der epidemischen und hämatogenen Hepatitis

Im weiteren wird für "Transaminasen" auch die Abkürzung Tr. verwendet. - Grundprinzip der enzymatischen Diagnostik ist die Messung der Aktivität von Zellenzymen in Körperflüssigkeiten, z.B. im Serum, um Erkrankungen sonst nicht oder nur schwer zugänglicher Organe festzustellen. Ältere und bewährte derartige Verfahren sind die Bestimmung der Diastase und der Phosphatase. Durch LA DUE, WROBLEWSKI und KARMEN, und, unabhängig davon, DE RITIS wurden 1954/55 die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Serum nachgewiesen und erlangten seitdem besonders für den Nachweis von Myokardinfarkt und Lebererkrankungen Bedeutung.

Beide Fermente sind Aminopherasen, die die Übertragung der Aminogruppe von einer Aminosäure auf eine Ketosäure katalysieren; und zwar katalysiert die GOT die Reaktion :

Glutamat + Oxalacetat -----Asparaginat + α -Ketoglutarat

Die GPT katalysiert die Reaktion :

Glutamat + Pyruvat -----Alanin + α -Ketoglutarat

Als sogenannte Hauptkettenfermente gehören beide Fermente zur Grundausrüstung der Zellen in allen Organen (132). Die GOT

findet sich besonders reichlich in Herzmuskel, Skelettmuskel und Leber (21), in geringerem Maße auch in normalem menschlichem Serum (150). Die Umsatzrate der durch die GPT katalysierten Reaktion ist nur in der Leber beträchtlich (21). In diesem Organ findet sich die GPT nur im zytoplasmatischen Raum, die GOT dagegen zu etwa 40 % auch in Mitochondrien (60); der Gehalt der Leber an GOT ist höher als der an GPT (151).

Neuerdings sind zwei verschiedene GOT (I und II) mit unterschiedlicher Eliminationsrate festgestellt worden (34), wovon GOT II im menschlichen Normalserum nicht sicher nachgewiesen wurde.

Die Grund-Aktivität der Tr. im Serum wird auf die physiologische Zellmauserung zurückgeführt. Tagesrhythmische Schwankungen des Serum-Enzymspiegels scheinen unter Ruhebedingungen - im Gegensatz zum Serum-Eisen - nicht vorzuliegen (88,97).

Beim Gesunden wurden leichte Aktivitätssteigerungen der Tr. unmittelbar nach Arbeitsbelastung der Skelettmuskulatur festgestellt, besonders nach langer schwererer Arbeit, und zwar bei untrainierten Personen auch Anstiege über den Normbereich (35,88,118). Da kurzfristige und leichte Belastungen keine sicheren Veränderungen ergeben, scheint es jedoch nicht gerechtfertigt, generell bei Bestimmung an ambulanten Patienten höhere Normwerte für SGOT und SGPT anzusetzen (97). Geringfügige Erhöhungen können auch in der Gravidität beobachtet werden (36,134).

Signifikante Anstiege der Tr.-Aktivität im Serum wurden zuerst von LA DUE, WROBLEWSKI und KARMEN (78) bei akuten Herzmuskel-, Skelettmuskel- und Leber-Nekrosen beschrieben. Selbst eine Herzmuskel-Nekrose von weniger als 1 g Gewicht ergab schon eine Erhöhung der SGOT (27). Die Regelmäßigkeit und diagnostische Brauchbarkeit des Fermentanstiegs für die hier interessierende Hepatitis wurden in der Folge mehrfach bestätigt (15, 19, 38, 40, 60, 62, 74, 77, 81, 85, 122, 127, 129, 132, 142, 148). In der Deutung des Tr.-Anstiegs im Serum dominierte anfangs - anknüpfend an die Befunde von WROBLEWSKI und Mitarb. - die Auffassung, der Enzymeinstrom stamme aus nekrotischen Zellen; im Falle des Serum-Eisens hatte die Hypersiderämie normaler-

weise in einer gewissen quantitativen Beziehung zum Ausmaß des Leberparenchymschadens gestanden; in ähnlicher Weise fanden sich zwischen Nekroserate und Tr.-Aktivität im Serum feste Beziehungen (11,148). Der Vergleich von Leberpunktaten und Serum-Fermentuntersuchungen zeigte aber, daß bei Leberzellschädigung o h n e Vorliegen einer Nekrose Fermenterhöhungen eintreten können (148). Tierexperimentell wurde gezeigt, daß bereits vor Eintritt einer Zellnekrose - also durch geringere Schädigung - Zellenzyme durch Permeabilitätsänderung der Zellmembranen aus den lebenden Zellen austreten (cit.77, 38). Normalerweise ist der Konzentrationsgradient zwischen intra- und extrazellulärer Enzymaktivität wegen der selektiv wirkenden Zellmembran sehr hoch; wenn die verfügbare freie Energie der Zelle zur Aufrechterhaltung der intrazellulären Strukturen und der Membraneigenschaften nicht mehr ausreicht, kommt es zum Übertritt von Fermenten in den extrazellulären Raum. Die Zellenergetik wird besonders durch Hypoxie gestört: Fermentanstiege im Serum wurden u.a. im Tierexperiment in Unterdruckversuchen gezeigt (38,40), beim Menschen nach Sauerstoffmangelbeatmung (100), bei kardialen Arrhythmien mit einer Frequenz über 180/min (19), und nach Stauung des Oberarms in Form des Rumpel-Leede-Versuches (55). Permeabilitätsänderungen können außerdem durch nervale und hormonale Impulse erfolgen; nach GERIACH ist für letztere das Absinken der Serum-Fermente bei Leberkrankheiten unter Prednison ein Beispiel.

Zum Anteil der Zellnekrosen an der Hyperfermentie macht SCHÖN (122) die Angabe, bei Hepatitis seien zur Aufrechterhaltung einer SGPT-Aktivität über 100 IE diffuse Leberzellnekrosen nötig. Für eine Enzymerhöhung mäßigen Grades erscheint auch eine zelluläre Überproduktion diskutabel, im Sinne "vermehrter Regeneration oder aktivierten Zellstoffwechsels" (148).

Die bisher angeführten Erklärungen deuten somit die Fermenterhöhung als verursacht durch vermehrte Produktion oder Ausschüttung in das Blut. Weitere theoretische Möglichkeiten sind verzögerte Ausscheidung aus dem Serum und verzögerter Abbau der Fermente. Auf Grund hoher SGOT-Aktivitäten bei Verschluß-Ikterus, ohne daß histologisch hepatische oder kardiale Nekro-

sen nachzuweisen waren, wird die Galle als ein exkretorischer Weg für die Tr. angesehen (19,20,94). In normalen menschlichen Gallen fanden sich SGOT-Aktivitäten bis zu 2000 Wroblewski-E. im ml (20). Auch ohne Verschuß wurden bei ausschließlicher Erkrankung der extrahepatischen Gallenwege SGOT-Anstiege gesehen, und Auswirkungen der Gallenblasenfunktion über eine Drucksteigerung im Gallensystem auf den Tr.-Spiegel im Serum in Erwägung gezogen (95). - Nach ABDERHALDEN sind im Harn keine Tr. vorhanden; von anderer Seite hält man ihre Ausscheidung im Harn für weitgehend parallel der Höhe des Blutspiegels und nimmt daher eine renale Filtration an (cit.77). Als Ursache für die starke Hyperfermentie bei Hepatitis und Myokardinfarkt scheidet jedoch verzögerte Ausscheidung offenbar aus.

Die Bedeutung einer mangelnden Inaktivierung der Fermente wird für die Hepatitis diskutiert (40,77,81). KUTSCHERA maß bei Fällen von Hepatitis und Myokardinfarkt gleichzeitig Serum-Tr. und N-Gehalt des Harns, ausgehend von der Vorstellung, daß eine durch Zellnekrose hervorgerufene Tr.-Erhöhung im Serum von einer vermehrten N-Ausscheidung im Harn begleitet sein muß. Bei Myokardinfarkt fand er ein paralleles Verhalten, nicht aber bei Hepatitis; er vermutete daher, die Hyperfermentie bei den beiden Krankheitsbildern unterscheide sich grundsätzlich, und könne bei Hepatitis auch das Resultat einer Funktionsbeschränkung der kranken Leberzelle sein, die zur normalen Inaktivierung der Tr. nicht mehr in der Lage sei(77).

Jedes Organ des menschlichen Körpers hat sein spezielles Fermentmuster, das seinen Stoffwechselaufgaben entspricht. Anstieg eines Ferments im Serum bedeutet zunächst nur Zellschädigung im weitesten Sinne. Lokalisation der Schädigung ist enzymatisch auf zwei Wegen möglich : erstens durch Bestimmung weitgehend organ- oder systemspezifischer Enzyme, bzw. Differenzierung eines ubiquitär vorkommenden Enzyms in mehr oder weniger spezifische 'Isoenzyme' mit verschiedenen Teileigenschaften, zweitens durch Bestimmung einer Enzymkonstellation: die Analyse der Enzymverteilungsmuster in Gewebe und Serum ergab, daß sich das Enzymmuster des Organs bei dessen Schädigung mit einer gewissen "Verzerrung" (120) im Serum wieder-

findet (81,132,148). Für die Verzerrung spielt unter anderem die intrazelluläre Enzymlokalisation - mitochondrial oder zytoplasmatisch - und die Halbwertszeit der Enzyme eine Rolle.

Die Erkrankung der Leber ist enzymatisch gekennzeichnet durch hohe Aktivitäten von SGOT und SGPT. Gerade bei Lebererkrankungen zeigt sich die Bedeutung der Enzymlokalisation in der Zelle : die Leber ist reicher an GOT als an GPT ; bei akuten Hepatitiden liegt der Quotient GOT/GPT (DE RITIS - Quotient) im Serum aber unter 1. Wie bereits oben angeführt befindet sich die GPT in der Leberzelle nämlich nur im Zytoplasma, die GOT aber zu 40 % in den Mitochondrien, so daß die GPT bereits bei leichterer Schädigung in das Serum übertritt (148); außerdem wird die GOT schneller aus dem Plasma eliminiert. Dementsprechend wird der DE RITIS - Quotient bei akuter Hepatitis auch nicht einheitlich gefunden (60,81,142,148). BROICHER und Mitarb. (15) fanden in 15 % der Fälle einen atypischen Quotienten über 1.

Zusammenfassend läßt die Tr.-Erhöhung bei Hepatitis sich nur durch eine Kombination von Faktoren erklären : Passive Abgabe von Fermenten durch die geschädigte Leberzelle; Ausschleusung infolge Permeabilitätsänderung; Variation der Syntheserate (Aktivierung und Inaktivierung der Fermentneubildung); unterschiedliche Bindungsfestigkeit, Lokalisation und Struktur der Fermentproteine; veränderte Elimination aus dem Serum (15).

SGOT und SGPT zeigen bei akuter Hepatitis schon im Prodromalstadium Aktivitätssteigerungen (38,40,62,81,122,132,148 u.a.), die Enzymerhöhung kann den ersten klinischen Zeichen, besonders dem Ikterus, 10-14 Tage (81,122) oder sogar bis 4 Wochen (40) vorausgehen. Der Anstieg erfolgt erst langsam, dann steil (122) und erreicht etwa Ende der 2. Woche nach Prodromalbeginn seinen Höchstwert (81), etwa 1 Woche nach klinischem Beginn der Erkrankung (81,142). Bei unkomplizierten Fällen kommt es bereits innerhalb 10-14 Tagen nach klinischem Ausbruch zu ähnlich steilem Abfall der Fermente (19,81,122,129,132,142), es bleibt jedoch eine erhöhte Aktivität bestehen. Vollständige

Normalisierung tritt ein frühestens nach 3 Wochen, gewöhnlich nach 3-5 Wochen. MAITRE und Mitarb.(83) nahmen an 155 akut an Hepatitis erkrankten Soldaten im Abstand von 4 Tagen regelmäßige Tr.-Kontrollen vor. Den oben angeführten unkomplizierten Verlauf sahen sie nur in der Minderzahl. In 54 % fanden sie einen "diphasischen" Verlauf mit Wiederanstieg beider Tr., besonders der SGPT. In einem Teil der Fälle war der Wiederanstieg von der ersten Fermenterhöhung deutlich abgesetzt : nach Normalisierung beider Tr. innerhalb der ersten 14 Krankheitstage bewegte sich hier die SGPT teilweise 7-10 Tage im physiologischen Bereich, um dann rapid zur zweiten Phase anzusteigen. In Intensität und Dauer variierte die zweite Phase im Gegensatz zur ersten stark; nur in 8,5 % führte sie auch zu einem sichtbaren Ikterus; z.T. verlief sie ohne erneuten Bilirubin-Anstieg. Öfter begann der Wiederanstieg der Tr. bereits bevor die Fermente sich erstmals normalisiert hatten, wodurch im Verlaufsbild polymorphe Zwischenformen entstanden.- Der Tr.-Anstieg bei akuter Hepatitis wird als 5-50 fach (62) bzw. 30-90 fach (15) angegeben.

Die GPT wird als das empfindlichere Ferment zur Diagnose der akuten Hepatitis angesehen (41,108). Aktivitäten der GPT über 350 IE sind angeblich so gut wie beweisend für diese Erkrankung, während bei Malignomen bis 110 IE, bei Myokardinfarkt bis 250 IE erreicht wurden (81,152). Die GPT-Erhöhung bei akuter Hepatitis übertrifft die der GOT; auf den DE RITIS - Quotienten wurde bereits eingegangen.

Rezidive werden durch die Tr.-Bestimmung sicher erfaßt, bevor klinische Zeichen sie ankündigen. Kurzfristige Anstiege bei noch nicht normalisierter Fermentaktivität in den ersten 5 Wochen werden häufiger beobachtet, ohne daß ein prolongierter Verlauf entstanden wäre (62,81,129,132,148). Besonders starke Tr.-Erhöhung zu Erkrankungsbeginn ergibt keine ungünstige Prognose, solche Fälle scheinen im Gegenteil oft besonders rasch komplikationslos abzuheilen (23,60).

Bei akuter Leberatrophie oder Zirrhose mit nekrotischem Schub entsteht während des Anfangsstadiums mit akuter Verschlechterung eine starke allgemeine Fermenterhöhung. Mit Beginn des

Leberkomas sinken eigenartigerweise die Tr. ab, bei längerem Koma evtl. bis zur Norm, während die übrigen Hauptkettenenzyme weiter ansteigen. In der Agonie kommt es zu Überlagerungen durch das Fermentmuster der Muskulatur (cit.132). Dieses Verwischen des für Lebererkrankungen typischen Serum-Enzymmusters im Leberzerfalls-Koma wurde auf ein völliges Versagen in der Koordination der Enzyme zurückgeführt (148).

Nach LEIPOLD und Mitarb. ergeben folgende enzymatische Zeichen einen Verdacht auf Übergang in chronische Hepatitis : 1. Der Wiederanstieg der Fermentaktivität bei akuter Hepatitis *n a c h* *E r r e i c h e n* der Normalwerte. 2. Erhöhte Fermentaktivitäten 9 Wochen nach Beginn einer akuten Hepatitis. 3. Die Umkehrung des DE RITIS - Quotienten durch stärkeren Anstieg der SGOT; dieses Kriterium ist unsicher (81).

Bei chronischer Hepatitis ist auf Grund des Rückgangs des Leberparenchymschadens und wegen der hinzutretenden stärkeren mesenchymalen Reaktion die Tr.-Erhöhung geringer als bei akuter Hepatitis, selten mehr als 10-fach, bei oft wellenförmigem Verlauf (15,60,81,129,132). Nach KALK und WILDHIRT findet man bei echter chronischer Hepatitis in 40 % der Stichproben normale Fermentwerte (65,137).

Bei Leberzirrhose ist die Fermentaktivität im Mittel noch geringer als beim chronischen Prozeß, in etwa 20 % der Fälle zeigt sie aber - im nekrotischen Schub und bei progredienter Zirrhose - gleich hohe Werte wie bei akuter Hepatitis. Bei der portal dekompensierten Zirrhose wurden Enzyminaktivatoren beobachtet, so daß von der gemessenen Tr.-Aktivität nicht direkt auf die Tr.-Menge geschlossen werden kann (60,65,81,82,85). Nicht alle biopsisch und laparoskopisch floriden Prozesse zeigen Anstiege der Enzymaktivität (82).

Bei toxischer Hepatose kommt es zu quantitativ wechselnden aber qualitativ ähnlichen Anstiegen wie bei infektiöser Hepatitis (15).

Geringfügige Erhöhungen der Serum-Tr. kommen bei den verschiedensten Erkrankungen vor (81).

Zur zeitlichen Relation zwischen der Erhöhung der Serum-Tr. und des Serum-Bilirubins wurde bereits erwähnt, daß der

Tr.-Anstieg im Beginn der akuten Hepatitis wesentlich vor dem Bilirubin-Anstieg auftritt. Der Gipfelpunkt des Tr.-Anstieges liegt vor dem des Bilirubins, nach MANDL häufig noch in der anikterischen Phase. Da die Tr.-Aktivität sich auch früher als die Bilirubin-Erhöhung normalisiert, entsteht insgesamt eine "Phasenverschiebung" von Bilirubin- und Tr.-Kurve. Bei anscheinend regelmäßig abfallendem Serum-Bilirubin können zudem interkurrente Schwankungen der schnell auf Funktionsänderungen der Leber reagierenden Serum-Tr. auftreten (38). Auch bei Rezidiven und neuen Schüben geht der Anstieg der Tr. dem Bilirubin-Anstieg voraus (38,60,84,129,148 u.a.).

Infolge der zeitlichen Verschiebung von Tr.- und Bilirubin-Anstiegen ist eine feste Korrelation zwischen jeweiliger Tr.- und Bilirubin-Höhe nicht vorhanden. Falls bei akuter epidemischer Hepatitis aus einer größeren Anzahl von Patienten Mittelwerte von Tr. und Bilirubin verglichen werden, ergibt sich das Bild parallel verlaufender Kurven. Im Einzelfall ist aber hochgradiger Ikterus nicht immer mit entsprechend erhöhten Tr. verbunden (23,92).

Die Bestimmung der Serum-Tr. ermöglicht wie die des Serum-Eisens die Diagnose von abortiven und anikterischen Hepatitisfällen; beide übertreffen, besonders in fortlaufenden Kontrollen, andere klinisch-chemische Methoden an Treffsicherheit in der Differentialdiagnose des Ikterus (15,38,57,60,129,135,148). Die Tr.-Bestimmung versagt jedoch wie die des Serum-Eisens bei der Diagnose der cholostatischen Verlaufsform der Hepatitis, die in zwei Formen vorkommt : einerseits als posthepatitische intrahepatische Cholostase, die einer Hepatitis mit typischem Fermentverhalten folgt; andererseits als primär cholostatische Verlaufsform der Virushepatitis. Beiden ist ein relativ zur Bilirubin-Höhe niedriger, höchstens 20-facher Tr.-Wert gemeinsam (15,122).

V. Die anikterische Hepatitis

Bei der typischen ikterischen Hepatitis führt die Überbelastung des Plasmas mit Bilirubin zu dessen extravasaler Abgabe an Prädilektionsstellen, die Elastinbestandteile von Skleren und Haut (8,87), und bei höherer Konzentration zu totaler Anfärbung des Gewebes, d.h. zum Hautikterus. In einigen subikterischen Fällen wird der Gallenfarbstoff - offenbar unter besonderen physikalisch-chemischen Bedingungen - trotz Hyperbilirubinämie nicht entsprechend im Gewebe abgelagert (138). Inwieweit das im Gewebe abgelagerte Bilirubin wahrnehmbar wird, ist von Hauteigenschaften abhängig, die hier nicht besprochen werden sollen. In einem engeren Sinne kann die anikterische Hepatitis hier als Hepatitis ohne Hyperbilirubinämie verstanden werden.

Die Möglichkeit anikterischer Stadien während des Verlaufes einer Hepatitis epidemica scheint schon früh von MINKOWSKI (93), v.BERGSMANN und EPPINGER (cit.138) vermutet worden zu sein. Später wurden Fälle beobachtet, in denen diese Leberaffektion nicht nur zeitweilig, sondern insgesamt ohne jeden Ikterus ablief: EPPINGER schildert 1937 in "Die Leberkrankheiten" unter dem Begriff des "Icterus catarrhalis sine Ictero (seröse Hepatitis)" drei Fälle von akuter Leberatrophie, die ohne Gelbsucht mit einem Serum-Bilirubin bis 1 mg % verliefen. Den Beweis eines "Icterus catarrhalis" ohne Gelbsucht konnte er nicht pathologisch-anatomisch erbringen, hielt seine Existenz aber aus klinischen Beobachtungen heraus für wahrscheinlich.

Den Wert des Ikterus als Begleitsymptom beschreibt er an dieser Stelle in folgenden vielzitierten Sätzen:

"Ikterus ist ein sehr häufiges Symptom der Hepatitis, aber er kann gelegentlich fehlen; mehr denn je macht sich auch bei dieser Gelegenheit die Symptomenarmut der Leberkrankheiten unangenehm bemerkbar; wie leicht hat es der Arzt, wenn er eine Erkrankung der Nieren zu beurteilen hat; wenn sich kein Eiweiß im Harn findet, dann scheidet die Möglichkeit einer Nierenparenchymerkrankung aus; das Analogon der Albuminurie für die Leberparenchymerkrankungen ist uns noch unbekannt; die Gelb-

sucht ist es ganz sicher nicht."

Mit der Verfeinerung der diagnostischen Techniken wurden anikterische Hepatitiden später häufiger beobachtet und von vielen Autoren beschrieben (45,58,91).

Abgesehen vom Fehlen der Hyperbilirubinämie bzw. des Ikterus unterscheidet sich die anikterische Hepatitis im klinischen Bild grundsätzlich nicht von den ikterischen Fällen (26,155). Mit Hilfe der Nadelbiopsie der Leber wurde gezeigt, daß beide Formen auch pathologisch-anatomisch den gleichen Gesetzen folgen : bezogen auf die ikterische Hepatitis zeigt die anikterische Form alle deren histologische Veränderungen außer der biliären Stase. Meist fehlt in den Leberkapillaren das Gallepigment vollkommen (119). Im Durchschnitt sind bei der anikterischen Form die Läsionen am epithelialen Parenchym geringer, manchmal zeigen diese Fälle aber auch schwere Veränderungen(3). BECKMANN (4) betont, daß jede Hepatitis anikterisch beginnt und der Ikterus ein nicht obligates Spätsymptom darstellt. So genannte lange Prodromalien der Hepatitis sind gar keine echten Prodromalien, sondern nach den bioptischen Befunden Symptome einer noch anikterisch verlaufenden Hepatitis (3,14,32).

Die Frage, weshalb ein Teil der Hepatitiden anikterisch, d.h. ohne Hyperbilirubinämie verläuft, kann nicht befriedigend beantwortet werden : das Auftreten eines Ikterus hängt in erster Linie von der Intensität der Leberzellschädigung ab; nach AXENFELD und BRASS beweisen aber "anikterisch-subikterische Fälle, die nach tage- bzw. wochenlanger Krankheitsdauer mit dem Befund einer akuten-subakuten Leberatrophie" zur Sektion kommen, daß noch andere ungeklärte Faktoren eine Rolle spielen.

Entsprechend der histologischen Übereinstimmung der beiden Formen zeigen die Serum-Werte von Eisen (=Fe) und Transaminasen (=Tr.) bei der anikterischen Hepatitis die typischen Veränderungen wie bei den ikterischen Formen. Diese Tatsache ist für die Diagnostik der anikterischen Fälle von größter Bedeutung : Wenn man von der Laparoskopie oder Blindpunktion absieht, kann die Diagnose der anikterischen Hepatitis ohne die Bestimmung des Serum-Fe oder der Tr. überhaupt nur bei Vor-

liegen von deutlichen epidemiologischen Hinweisen gestellt werden (60,71,81,126,148).

Während die eigentliche Verlaufsform der anikterischen Hepatitis nur die Patienten umfaßt, die Symptome einer Hepatitis ohne Hyperbilirubinämie bzw. ohne Ikterus der Haut bieten, können als latente Hepatitiden die Erkrankten bezeichnet werden, die ohne verwertbare subjektive Symptome einer Erkrankung lediglich auf Grund von Laboratoriumsbefunden als krank oder krankheitsverdächtig anzusehen sind.

Neben ihrer besonderen Eignung zur Kontrolle von Epidemien (124) ermöglicht die Bestimmung von Serum-Fe und -Tr. die Diagnose anikterischer und latenter Formen auch bei isoliertem Vorkommen. Sie erlaubt so einerseits die Frühdiagnose der Hepatitis im anikterischen Vorstadium, andererseits auch die Entdeckung langdauernder anikterisch-subikterischer Hepatitiden als Krankheitsbild sui generis in beschwerdearmen Fällen oder unter diffusen unklaren Symptomen, besonders des Magen-Darm-Traktes (32,92).

Die Beobachtungen ergaben dabei für die anikterischen Formen der Hepatitis teilweise eine unerwartet hohe Häufigkeit. Zunächst folgen einige Angaben, die ohne Bestimmung von Serum-Fe und -Tr. anhand sonstiger Laboruntersuchungen und des klinischen Befundes entstanden : In der Umgebung von manifest hepatitiskranken Kindern fanden sich in 47 % der Fälle pathologische Bluteiweißreaktionen (Weltmann-Band, Mikro-Takata, Zinksulfat), wobei der Kontrollwert in der übrigen Bevölkerung etwa 9 % betrug (46). Bei einer Epidemie in einem abgeschlossenen Siedlungsgebiet wurden 35 % anikterische Formen ermittelt (111), bei einer kleineren Schulepidemie 13 % (110). POPPER und SCHAFFNER (102) halten zusammenfassend bei Epidemien im Militär bis zu 70 % solcher Formen für möglich. Auch die Angaben anderer Autoren differieren stark; der Anteil anikterischer Verläufe schwankt zwischen 12 % und 100 % (cit.24). Einige andere Angaben, die auf Tr.-Bestimmungen beruhen, sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Alle diese Daten entstammen Untersuchungen über Hepatitis-Epidemien. Zum Vergleich kann folgende Angabe dienen, die ohne

Autoren	Größe des Kollektivs	Alter	Methode	Zahl der Erkrankten	ikt.	Verlaufsformen anikt.	latent
Wroblewski et al. (150)	154 Heimbewohner	Erwachsene	SGOT, S.L.R.	19	32%	68%	47%
Delkeskamp et al. (24)	136 Heimbewohner	119 Kinder 17 Erwachsene	SGOT, SGPT	18	50%	50%	38%
Schön et al. (123, 124)	1800 Dorf- bewohner	alle Alters- gruppen	SGOT, SGPT, MDH, SDH, S.L.R.	185 davon 157 Kinder	30%	70%	zusätzlich mindestens 20% der Bevölkerung
Miller (92)	unbekannt Stadtbevölkerung	vorwiegend Kin- der, 12% über 20 Jahre alt.	SGPT und/oder S.L.R. an stationären Pat. u. Umgebungspersonen	176	75%	10% subikt. 15%	unbekannt
Goldberg u. Campbell (41)	Schiffsbesatzung von 236 Mann	Erwachsene	SGOT, SGPT, z.T. dazu S.L.R.	43	25-39%	61-75% unter 1,5 mg% Bil.	unbekannt
Eisenstein et al. (30)	1300 Pat. und An- gestellte eines Krankenhauses	Erwachsene	SGOT u. SGPT an 200 Fällen, davon 172 Umgebungspersonen	17	77%	23%	keine
Dull et al. (29)	über 350 Schüler u. Angehörige	vorwiegend Schüler	z.T. SGOT u. SGPT, sonst befragt oder kli- nisch untersucht	27	100%	keine	keine
Dan et al. (23)	über 96 Heim- bewohner	Kinder	SGOT u. SGPT an 93 anscheinend gesunden Umgebungspersonen	10	vermutlich 30%	keine	vermutlich 70%

S.L.R. = Serum-Labilitäts-Reaktionen, ikt. = ikterisch, anikt. = anikterisch

T a b. 1

Häufigkeit der anikterischen Hepatitis

Bestimmung von Serum-Fe und -Tr. unter Verwendung sonstiger Laboratoriumsuntersuchungen und des klinischen bzw. histologischen Befundes entstand: BROICHER (14) ermittelte im Krankengut einer deutschen Medizinischen Klinik von 1939-57 bei 625 Hepatitiden 12 gesicherte anikterische Formen, also etwa 2 %.

Die erheblichen Unterschiede in der Häufigkeit erklären sich z.T. epidemiologisch durch den Einfluß von Erregervirulenz, Untersuchungszeitpunkt, Exposition, Alter und Immunitätslage des Personenkreises, durch die Verschiedenheit der verwandten diagnostischen Methoden und die Schwierigkeit, pathologische aber nicht hepatitisbedingte Befunde zu eliminieren, sowie durch die Verschiedenheit der untersuchten Personengruppen: bei Untersuchungen an stationärem Krankengut allein muß eine wesentlich geringere Häufigkeit erwartet werden als bei Reihenuntersuchungen anlässlich einer Hepatitis-Epidemie, bei der ja das Verdachtsmoment schon bei relativ geringer Symptomatik oder noch bei Symptomenfreiheit Untersuchungen veranlaßt.

Der vorliegenden Arbeit liegt ein stationäres Krankengut zugrunde. Zur Verlaufskontrolle von Hepatitiden werden in der Medizinischen Univ.-Klinik Freiburg (Breisgau) routinemäßig Bestimmungen von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen durchgeführt. An Hand dieser Routinebestimmungen wird das Verhalten von Eisen und Transaminasen im Serum zueinander untersucht. Die Relation der beiden Größen ist von Interesse für die Frage, ob zur Verlaufskontrolle von Hepatitiden Bestimmung von Eisen und Transaminasen angebracht ist, oder ob die Aussage eines der beiden Werte durch Bestimmung des anderen nicht weiter bereichert werden kann.

Ebenso können SGOT- und SGPT-Bestimmung miteinander verglichen werden.

Markante Veränderungen des Serum-Eisenspiegels finden sich bei einem breiten Spektrum von Erkrankungen. Bei einigen besitzt die wiederholte Serum-Eisen-Bestimmung einen besonderen Wert bei der Verlaufskontrolle.

Im Zusammenhang mit der Diagnosestellung gewinnen aber häufig auch *e i n z e l n e* Serum-Eisen-Werte zur Sicherung einer Verdachtsdiagnose eine erhebliche Bedeutung. Dies gibt zu Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Serum-Eisen-Bestimmung Anlaß, insbesondere mit Hinsicht auf *das* Vorkommen von anikterischen Hepatitiden.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Fälle können ausnahmslos als Fälle von Hepatitis epidemica oder Serum-Hepatitis angesehen werden. Es wurde für sie meistens die übliche einfachere Bezeichnung "Hepatitis" verwandt.

B. Statistische Untersuchungen über die Höhe und den zeitlichen Verlauf von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen sowie über die Häufigkeit der sogenannten anikterischen und subikterischen Verlaufsformen bei epidemischer und hämatogener Hepatitis

I. Methodischer Teil

1. Material

Aus dem Krankengut der Medizinischen Univ.-Klinik Freiburg (Breisgau) werden 228 Hepatitis-Fälle aus dem Zeitraum vom 1.4.1959 bis 31.3.1961 bearbeitet, in deren Verlauf Bestimmungen von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen erfolgt sind. Es handelt sich um klinisch oder auch biotisch diagnostizierte epidemische oder Serum-Hepatitis aller Verlaufsformen, d.h. um akute, subakute, persistierende, subchronische, chronische, sowie abklingende Hepatitis-Fälle und um hepatische Schübe bei Leberzirrhosen, ferner um Verdachtsfälle der erwähnten Verlaufsformen. Öfters sind sie mit anderen Erkrankungen vergesellschaftet. Eine Trennung in epidemische und Serum-Hepatitis wird nicht versucht, da eine solche Unterscheidung an Hand klinischer Befunde nicht möglich ist und zugunsten einer Serum-Hepatitis nur in Einzelfällen anamnestic Angaben sprechen können.

Die ausgewerteten Serum-Eisen-Werte sind nach HEILMEYER und PLÖTNER (49) bestimmt; die Bestimmung der Serum-Transaminasen ist an Hand der Biochemica-Test-Kombination der Firma C.F. Boehringer u. Söhne GmbH Mannheim erfolgt.

Über die Ermittlung des Materials im Archiv der Medizinischen Univ.-Klinik Freiburg (Breisgau) s. den Anhang S. 99.

Insgesamt gliedert sich das Material in

- | | |
|------------------------------------|-----------|
| a) akute Hepatitiden | 169 Fälle |
| b) nicht-akute Fälle von Hepatitis | 59 Fälle |

		Fallzahl
		Diagnose
		rein klinisch klinisch und
		histologisch
aa)	<u>subakute Formen</u>	
	subakute	- 3
	subakut anikterische	- 2
	subakut maligne	- 1
	subakute bis subchronische	- 4
	fortschreitend subakute	- 2
ab)	<u>chronische Formen</u>	
	subchronische	- 1
	chronische	8 15
	chronisch-rezidivierende	1 2
	abklingender Schub einer	
	chronischen Hepatitis	- 1
	chronisch-fortschreitende	- 5
ac)	<u>Zirrhose-Formen mit</u>	
	<u>hepatitischem Schub</u>	
	chronische Hepatitis mit	
	Übergang in, bzw. auf	
	dem Wege zur Zirrhose	- 6
	Zirrhose auf dem Boden einer	
	rezidiv. Hepatitis	- 1
	Zirrhose auf dem Boden einer	
	chron. Hepatitis	1 1
	hepatitischer Schub bei	
	Zirrhose	4 1

Tab. 2

Gliederung der nicht-akuten Fälle des Materials

Die Aufteilung der nicht-akuten Fälle ist in Tab. 2 (s.S.33) und im Anhang S.100 angegeben.

Diese feindifferenzierten nicht-akuten Formen werden in folgender Weise zusammengefaßt:

aa) subakute Formen	12 Fälle (alle histologisch gesichert)
ab) chronische Formen	33 Fälle (davon 24 histolog.gesichert)
ac) Zirrhose-Formen mit hepatitischem Schub	14 Fälle (davon 9 histolog.gesichert)

2. Relation zwischen Höhe des Serum-Eisens und Höhe der Serum-Transaminasen bei Hepatitis

Anfangs wird das gesamte oben beschriebene Material verwendet. Die Serum-Eisen-Werte werden in 7 Gruppen getrennt: unter 80; 81-120, 121-160, 161-200, 201-240, 241-280 $\gamma\%$, und über 281 $\gamma\%$, und die arithmetischen Mittel der zum gleichen Zeitpunkt oder in der Toleranz ± 5 Tage bestimmten Serum-Transaminasen berechnet. In weitaus den meisten Fällen stammen beide Bestimmungen dabei vom gleichen Tag. Somit werden zeitlich korrespondierende Serum-Eisen- und Serum-Transaminasen-Werte miteinander verglichen, nicht etwa die Maxima des Serum-Eisen- oder Transaminasen-Verlaufs.

Das Ergebnis wird auf S.46 beschrieben.

Darauf werden aus dem Material bestimmte Fälle mit komplizierenden Krankheiten ausgeschlossen. Es werden eliminiert:

- a) Fälle mit infektiösen oder neoplastischen Komplikationen, da sie die zur Hepatitis gehörende Serum-Eisen-Erhöhung mit einer infektiösen oder neoplastischen Hyposiderämie überlagern. Maßgebend für die Elimination sind die in der Krankengeschichte enthaltenen klinischen und diagnostischen Angaben, ein Serum-Kupfer-Wert über 160 $\gamma\%$, oder beides zusammen.

Auch evtl. Verfälschungen (Erhöhungen) der Serum-Transaminasen-Werte durch infektiöse oder neoplastische Ursachen werden hierdurch ausgeschaltet.

- b) Fälle mit zusätzlichen Erkrankungen des Blutbildenden Systems, die einen Einfluß auf die Höhe des Serum-Eisenspiegels ausüben können.
- c) Fälle mit zusätzlichem interkurrentem Myokardinfarkt und Fälle mit zusätzlicher Gravidität ab mens IV, die die Höhe der Transaminasen-Aktivität und des Serum-Eisenspiegels beeinflussen können.

Nach Elimination der Fälle a)-c), sowie der zweifelhaften Fälle, reduziert sich das Material auf insgesamt 106 Fälle, im einzelnen

74 akute Hepatitiden, z.T. histolog. gesichert, und
32 nicht-akute Fälle von Hepatitis.

Die nicht-akuten Fälle gliedern sich jetzt in

- | | |
|--|---|
| aa) subakute Formen | 6 Fälle
(alle histologisch gesichert) |
| ab) chronische Formen | 21 Fälle
(davon 16 histolog.gesichert) |
| ac) Zirrhose-Formen mit
hepatitischem Schub | 5 Fälle
(rein klinische Diagnose) |

An diesen 106 Fällen wird die Relation zwischen Höhe des Serum-Eisens und Höhe der Serum-Transaminasen erneut untersucht, wobei wieder wie oben angegeben vorgegangen wird.

3. Zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGOT bei Hepatitis

An der auf S.35 beschriebenen Gruppe von 106 Hepatitis-Fällen, die durch Elimination bestimmter Fälle mit komplizierenden Krankheiten entstanden ist, wird die zeitliche Beziehung des Gipfels der SGOT (SGOT-Max.) zum Gipfel des Serum-Eisens (Fe-Max.) untersucht.

Die Fälle sind auswertbar bei Vorhandensein von mindestens je 2 Bestimmungen von SGOT und Serum-Eisen, wobei die SGOT innerhalb der Toleranz von ± 5 Tagen zum Serum-Eisen-Wert bestimmt sein muß. In weitaus den meisten Fällen stammen beide Werte jedoch vom gleichen Tag.

Teil 1 : Methode der Auswertung

Unter den Verläufen lassen sich nach der Zahl der Kontrollen und nach ihrer Verteilung zum SGOT-Max. und Fe-Max. mehrere Typen unterscheiden. Je nach Typ kann dann die zeitliche Beziehung zwischen beiden Maxima unter den unten angeführten Einschränkungen quantitativ, nur qualitativ, oder gar nicht ermittelt werden:

a) Wenn mindestens je eine Kontrolle vor und nach dem maximalen Eisen-Wert vorhanden ist, kann dieser (unter den unten angeführten Einschränkungen) als echtes Fe-Max. des Krankheitsverlaufs angesehen werden.
Ist das echte Fe-Max. somit zeitlich festgelegt, und liegt

Typ a1 dabei auch SGOT-Max. nicht in der äußersten vorangehenden oder äußersten folgenden Kontrolle (s. Abb. 1), so ist über die zeitliche Differenz zwischen Fe-Max. und SGOT-Max. eine
quantitative Aussage möglich.

a2 dabei SGOT-Max. in äußerster vorangehender Kontrolle (s. Abb. 2):
qualitative Aussage möglich : SGOT-Max. vor Fe-Max.

a3 dabei SGOT-Max. in äußerster folgender Kontrolle (s. Abb. 3):
qualitative Aussage möglich : SGOT-Max. nach Fe-Max.

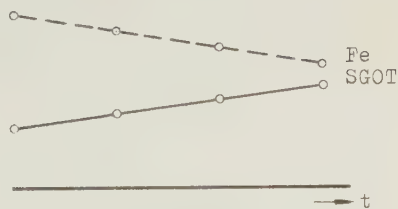
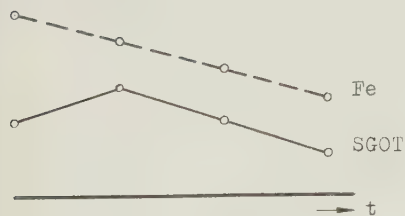
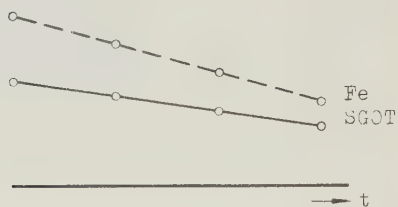
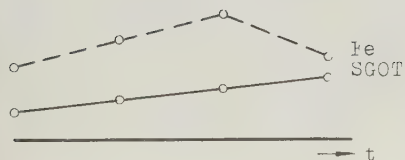
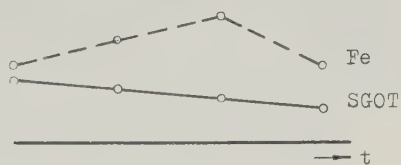
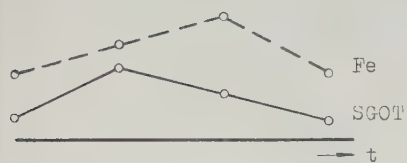
b) Keine Kontrolle v o r dem maximalen Eisen-Wert, jedoch danach beliebig viele:

Typ b0 dabei SGOT-Max. gleichzeitig mit Fe-Max.
(s. Abb. 4):
keine Aussage möglich.

b1 dabei SGOT-Max. nach Fe-Max.
(s. Abb. 5 und 6):
qualitative Aussage möglich : SGOT-Max. nach Fe-Max.

Verlaufs-Kontrollen in verschiedener Verteilung zu
einem SGOT-Max. und einem Fe-Max.

Abb. 1-9



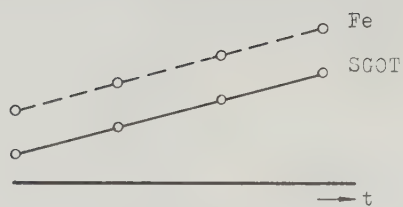


Abb. 7 - Typ c0

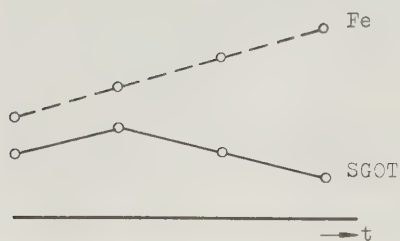


Abb. 8 - Typ c1

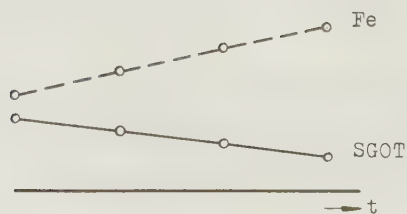


Abb. 9 - Typ c1

c) Keine Kontrolle n a c h dem maximalen Eisen-Wert, jedoch davor beliebig viele:

Typ co dabei SGOT-Max. gleichzeitig mit Fe-Max.
(s.Abb. 7):

keine Aussage möglich.

c1 dabei SGOT-Max. vor Fe-Max.
(s.Abb. 8 und 9):

qualitative Aussage möglich : SGOT-Max. vor Fe-Max.

Teil 2 : Spezielle methodische Bemerkungen

a) Zur Gültigkeit quantitativer Aussagen vom Typ a1

Das quantitative Ergebnis ist in den Fällen des Typs a1 nur unter folgenden Voraussetzungen verlässlich:

Mit den Kontrollen sind die gedachten, latenten Maxima des SGOT- und Serum-Eisen-Verlaufs getroffen worden; d.h. die gedachten latenten Maxima liegen

- aa) nicht außerhalb des kontrollierten Bereiches,
- ab) nicht zwischen den Kontrollen.

Ziffer ab) beinhaltet:

α) die latenten Maxima liegen nicht als zweite Gipfel zwischen den Kontrollen; eine gedachte kontinuierliche Aufzeichnung des SGOT- und Eisen-Verlaufs ergäbe dementsprechend entweder

"einfache, stetige"Verläufe, d.h. Verläufe mit nur einem Gipfel, oder

nur Zwischenanstiege, die den vorliegenden höchsten Kontrollwert nicht erreichen.

β) es besteht kein "Kontrollabstands-Fehler" (s.Abb. 1o).

Trifft eine dieser Voraussetzungen nicht zu, so läßt der Verlauf vom Typ a1 alle Deutungen offen (s.Tab. 3):

Vorliegende zeitl.Relation des SGOT-Max. zum Fe-Max.	Möglichkeiten bei Nichtzutreffen der obigen Voraussetzungen
gleichzeitig	gleichzeitig, vor, nach
vor	gleichzeitig, anderswo vor, nach
nach	gleichzeitig, anderswo nach, vor

Tab. 3

Bei akuten Hepatitis-Fällen vom Typ a1 sind die oben angeführten Voraussetzungen in den Teilen aa) und ab, α) häufig erfüllt, d.h. mit großer Wahrscheinlichkeit liegen die gedachten latenten Maxima dabei nicht außerhalb des kontrollierten Bereichs, und sind die Eisen- bzw. SGOT-Verläufe ohne Zwischenanstieg, also "einfach und stetig". Fehlerquelle sind dann allein die Kontrollabstände. Sie lassen folgende Möglichkeiten zu (s.Tab. 4):

Vorliegende zeitliche Relation des SGOT-Max. zum Fe-Max.	"Kontrollabstands-Fehler" (Fehlermöglichkeiten auf Grund der Kontrollabstände bei stetigem Kurvenverlauf)
gleichzeitig	gleichzeitig, vor, nach.
vor	gleichzeitig, anderswo vor; weniger wahrscheinlich ist 'nach'.
nach	gleichzeitig, anderswo nach; weniger wahrscheinlich ist 'vor'.

Tab. 4

Ein Beispiel für den "Kontrollabstands-Fehler" gibt Abb. 10, in der ein Verlauf mit der zeitlichen Relation : SGOT-Max. vor Fe-Max. dargestellt ist.

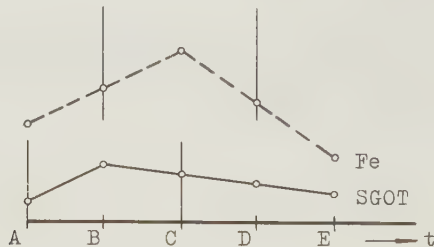


Abb. 10

Auf Grund des Kontrollabstands ist in Abb. 10 folgender Fehler möglich: Das latente Fe-Max. kann zwischen B und D liegen, das latente SGOT-Max. zwischen A und C. Das latente SGOT-Max. ist somit gleichzeitig mit dem latenten Fe-Max., nach ihm, oder - in Abweichung von der vorliegenden zeitlichen Relation - anderswo vor ihm denkbar. In der Hälfte der Fälle kann das Fe-Max. zwischen C und D erwartet werden; hierbei bleibt SGOT-Max. immer vor Fe-Max. Das Verhältnis SGOT-Max. n a c h Fe-Max. ist aber nicht in jedem Fall von "Fe-Max. zwischen C und B" gegeben. Wie sich aus dieser einfachen

Überlegung ergibt, ist das Verhältnis SGOT-Max. nach Fe-Max. hier weniger wahrscheinlich als das Gegenteil.

Im vorliegenden Material beträgt der Kontrollabstand durchschnittlich 1-2 Wochen, da es sich um routinemäßige Verlaufsuntersuchungen handelte. Wegen des weiten Kontrollabstandes kommt der oben angeführten Fehlermöglichkeit eine sehr erhebliche Bedeutung zu.

b) Zur Gültigkeit qualitativer Aussagen

Die Aussage eines Verlaufes wird als nur qualitativ bezeichnet, wenn für einen oder für beide Parameter ein "echtes" Maximum - das dem des Typs a1 entspräche - durch die verzeichneten Kontrollen nicht registriert worden ist.

Im folgenden werden die beiden Parameter mit "Pa" und "p" bezeichnet.

Zur Gültigkeit der Fälle, in denen nur 1 Parameter (Pa) ein "echtes" Maximum besitzt (die Typen a2 und a3 insgesamt; gewisse Fälle der Typen b1 und c1; s. Abb. 2 und 3, sowie 5 u. 8) :

ba) Falls das gedachte latente Max. von Pa mit dem festgestellten Höchstwert von Pa zusammenfällt, d.h. für das gedachte Max. die Voraussetzungen aa) und ab) von S.39 zutreffen, oder

bb) falls das gedachte latente Max. von Pa nur die Voraussetzung aa) von S.39 erfüllt, d.h. zwischen den Kontrollen von Pa liegt, so bleibt die qualitative Aussage gültig, wenn das gedachte latente Max. von p folgende Stellung besitzt :

α) außerhalb des kontrollierten Bereiches, und zwar in Richtung der Steigung von p

β) oder mit dem festgestellten Höchstwert von p im kontrollierten Bereich zusammenfällt

γ) oder innerhalb des kontrollierten Bereiches zeitlich zwischen dem festgestellten Höchstwert von p und dem gedachten latenten Max. von Pa liegt.

bc) Falls das gedachte latente Max. von Pa nur die Voraussetzung ab) von S.39 erfüllt, d.h. außerhalb des kontrollierten Bereiches liegt, und zwar

bc') in der Richtung, die der Steigung von p entgegengesetzt ist, so bleibt die qualitative Aussage gültig, wenn das gedachte latente Max. von p folgende Stellung besitzt :

α) außerhalb des kontrollierten Bereiches, und zwar in Richtung der Steigung von p

β) oder mit dem festgestellten Höchstwert von p im kontrollierten Bereich zusammenfällt

γ) oder innerhalb des kontrollierten Bereiches zeitlich zwischen dem festgestellten Höchstwert von p und dem gedachten latenten Max. von Pa liegt

δ) oder außerhalb des kontrollierten Bereiches in Richtung auf das gedachte latente Max. von Pa hin liegt.

bc") Liegt es in Richtung der Steigung von p, so bleibt die qualitative Aussage gültig, wenn das gedachte latente Max. von p

außerhalb des kontrollierten Bereiches in Richtung der Steigung von p, und weiter außerhalb als das gedachte latente Max. von Pa liegt.

Zur Gültigkeit der Fälle, in denen beide Parameter Pa und p kein "echtes" Maximum besitzen (gewisse Fälle des Typs b1 und c1; s. Abb. 6 und 9):

Für diese Fälle gelten ebenso die oben unter ba) - bc) angeführten Voraussetzungen.

c) Zusammenfassung

Quantitative Ergebnisse zur Frage der zeitlichen Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGOT sind demgemäß auch bei akuten Hepatitis-Fällen, bei denen im allgemeinen "einfache stetige" Verläufe vorausgesetzt werden können, nur unter sehr weit reichenden Voraussetzungen gültig. Dementsprechend besitzen sie im vorliegenden Fall nur sehr geringe Aussagekraft.

Die qualitativen Ergebnisse dagegen bleiben gültig, wenn die Lage der gedachten latenten Maxima von Serum-Eisen und SGOT schon erheblich von den festgestellten Höchstwerten abweicht. Außerdem kann bei akuten Hepatitiden, da diese im allgemeinen "einfache stetige" Verläufe zeigen, die für qualitative Ergebnisse ungünstigste Konstellation (s. oben unter bc")) vernachlässigt werden.

Im Rahmen dieser Untersuchung können demnach quantitative Aussagen über die zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGOT nur mit sehr geringer, qualitative Aussagen jedoch mit erheblich höherer Wahrscheinlichkeit gemacht werden.

d) Behandlung von Sonderfällen

da) Wenn kein einzelnes Maximum der SGOT oder des Eisens vorliegt, sondern benachbarte Kontrollen den gleichen Höchstwert zeigen (Plateau), wird der Fall nicht ausgewertet.

db) In Fällen, in deren Verlauf SGOT und/oder Eisen mehrere Gipfel zeigen (Verlauf nicht "einfach und stetig"), ent-

spricht öfter die schematisch ermittelte zeitliche Relation von SGOT-Max. und Fe-Max. wahrscheinlich nicht dem "funktionellen Zusammenhang" (s.S. 72). Andererseits können geringe Unstetigkeiten in den Verläufen noch in der Fehlerbreite der Laboruntersuchungen liegen. Nicht ausgewertet werden deshalb Fälle mit Unstetigkeiten im SGOT- oder Eisen-Verlauf, wenn die Abweichung vom Nachbarwert mehr als 10 % dieses Wertes beträgt, was einer Fehlerbreite von etwa $\pm 4,8$ % entspräche. Eine Auswahl dieser Fälle ist auf S. 57 ff dargestellt.

dc) Solitäre Werte

In einem Kontrollverlauf können solitäre SGOT- oder Eisen-Werte vorkommen, und zwar wenn der Partnerwert nicht in der Toleranz ± 5 Tage, oder überhaupt nicht bestimmt worden ist. Falls Solitärwerte, die Maxima oder zweite Gipfel darstellen, schematisch nicht berücksichtigt werden, weil ein regelrechter Partnerwert fehlt, so wird die zeitliche Beziehung zwischen SGOT-Max. und Eisen-Max. eventuell verfälscht.

Ein Ausschuß aller Fälle, die Solitärwerte zeigen, von der Auswertung reduziert aber andererseits, wie wir festgestellt haben, unser Material beträchtlich.

Fälle mit Solitärwerten von SGOT oder Eisen zwischen, vor oder nach den regelrechten Kontrollen werden deswegen nur dann nicht ausgewertet, wenn

dc') der Solitärwert das Maximum des Verlaufes darstellt, oder

dc'') der Solitärwert einen zweiten Gipfel bildet (Verlauf nicht "einfach und stetig"), wobei die Abweichung vom Nachbarwert mehr als 10 % beträgt.

dd) Die Sonderfälle werden bei quantitativen und qualitativen Aussagen gleich behandelt.

4. Zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGPT bei Hepatitis

An derselben Gruppe von 106 Fällen, an der die obige Frage mit Hinsicht auf die SGOT behandelt worden ist, wird auch die zeitliche Beziehung des Gipfels der SGPT (SGPT-Max.) zum Gipfel des Serum-Eisens (Fe-Max.) untersucht.

Die Auswertung entspricht vollständig der in Hinsicht SGOT verwandten Methode (s.S. 36-43).

5. Normalisierung der erhöhten SGOT- und Serum-Eisen-Werte

Es wird geprüft, ob sich bei unkomplizierter Hepatitis die erhöhten Serum-Eisen-Werte gleichzeitig mit den erhöhten SGOT-Werten, früher, oder später als diese normalisieren.

Aus Vergleichsgründen wird hierzu die gleiche Gruppe von 41 Fällen gewählt, die auch der vorangegangenen Untersuchung über die "Zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGOT"(s.S. 35) zugrunde gelegen hat.

Als Normalbereiche werden dabei angesehen:

Für Serum-Eisen (101)	bei Männern	90-130	γ%
	bei Frauen	80-120	γ%
Für SGOT	bei Männern		
	und Frauen	bis 20 IE	≈ 41,5 WE

6. Normalisierung der erhöhten SGPT- und Serum-Eisen-Werte

Analog dem Vorangegangenen wird hier die Gruppe von 33 Fällen aus der Untersuchung über die "Zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGPT" (s.S. 43) verwandt.

Als Normalbereiche gelten:

Für Serum-Eisen (101)	bei Männern	90-130	γ%
	bei Frauen	80-120	γ%
Für SGPT	bei Männern		
	und Frauen	bis 17 IE	≈ 35,2 WE

7. Häufigkeit der sogenannten anikterischen und subikterischen
Hepatitis

Wie auf S. 32 angeführt, umfaßt das untersuchte Material an Hepatitiden insgesamt 228 Fälle, die die verschiedensten Verlaufsformen zeigen. Aus diesem Material werden diejenigen Fälle ermittelt, die nicht den typischen ikterischen Verlauf aufweisen; die Einteilung in akute und subakute Formen, chronische Formen, und Zirrhose-Formen mit hepatitischem Schub (s.Tab. 2) wird beibehalten.

Spezielle methodische Bemerkungen zur Auswertung s.S. 63.

II. Ergebnisse

1. Relation zwischen Höhe des Serum-Eisens und Höhe der Serum-Transaminasen bei Hepatitis

Die anfängliche Untersuchung am gesamten Material ergibt, daß die arithmet. Mittel der Transaminasen zwar im großen und ganzen bei steigendem Serum-Eisen ansteigen. Das Mittel der SGOT etwa ist bei $\geq 281 \gamma\%$ deutlich höher als bei 121-160 $\gamma\%$ Serum-Eisen. Eisen und Transaminasen weisen jedoch nicht durchgehend eine solche Proportionalität auf. Besonders im Bereich der niedrigeren Serum-Eisen-Werte bis 160 $\gamma\%$ zeigt sich ein umgekehrtes Verhalten: die Mittel der Transaminasen fallen bei steigendem Serum-Eisen.

Das Ergebnis nach Elimination von bestimmten Fällen mit komplizierenden Krankheiten ist in Abb. 11 dargestellt. Erwartungsgemäß kommt hierin eine Proportionalität zwischen Eisen und Transaminasen deutlicher zum Ausdruck als in der vorangegangenen Berechnung, die alle Hepatitis-Fälle umfaßt hat: bei unkomplizierten akuten und nicht-akuten Hepatitiden steigen die Mittel der SGOT und SGPT mit dem Serum-Eisen an, mit Ausnahme der Gruppen mit 81-120 und 241-280 $\gamma\%$ Serum-Eisen.

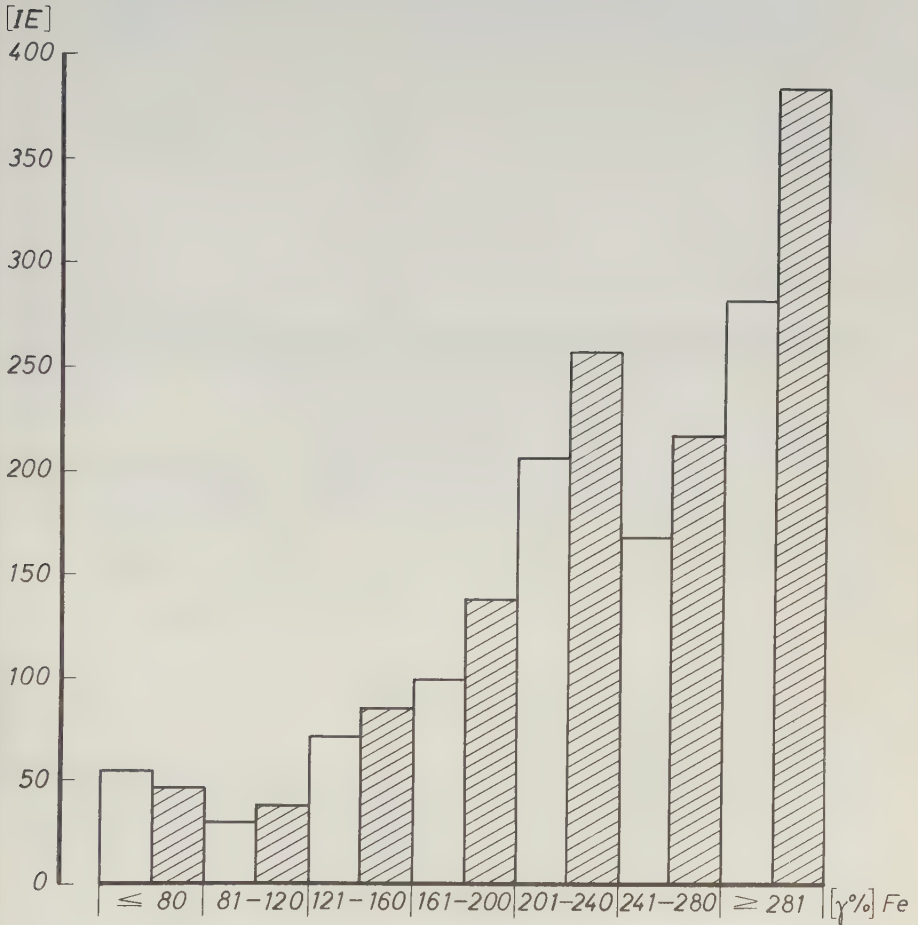
Berechnung der Signifikanz (t-Verteilung nach "Student"):

Die Transaminasen bei einem Serum-Eisen von $\geq 281 \gamma\%$ sind signifikant erhöht gegenüber den Transaminasen bei 161-200 $\gamma\%$ Serum-Eisen. (Für SGOT $p < 0,001$; für SGPT $p < 0,01$).

Die Transaminasen bei 161-200 $\gamma\%$ Serum-Eisen sind signifikant erhöht gegenüber den Transaminasen bei 81-120 $\gamma\%$ Serum-Eisen. (Für SGOT $p < 0,001$; für SGPT $p < 0,01$).

Mittelwertsübersicht, Angabe von Streuung, Standardabweichung, t und Freiheitsgrad s. den Anhang S. 100-104.

SGOT
SGPT



SGOT - weiß
SGPT - schraffiert

Abb. 11

Relation zwischen Höhe des Serum-Eisens und Höhe der Serum-Transaminasen bei unkomplizierten Fällen von akuter und nicht akuter Hepatitis

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in einem gemischten Material aus komplizierten und unkomplizierten Hepatitiden insgesamt eine gewisse Proportionalität zwischen der Höhe von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen erkennbar ist. Nach Elimination der komplizierten Hepatitiden kommt der Transaminasen-Anstieg bei steigendem Serum-Eisen deutlicher zum Ausdruck und ist signifikant.

2. Zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGOT bei Hepatitis

Insgesamt können 41 Fälle ausgewertet werden.

Je nach der Verteilung der Verlaufskontrollen zum Gipfel des Serum-Eisens (Fe-Max.) und zum Gipfel der SGOT (SGOT-Max.) entfallen sie auf einen der auf S. 36 f. beschriebenen Typen. Tab. 5 zeigt die entstehende Aufteilung. (s. auch den Anhang S.105.)

Typ	Fallzahl
a1	1
a2	8
a3	-
bo	23
b1	4
co	-
c1	5

Tab.5

In den 23 Fällen des Typs bo ist keine Aussage möglich. In dem einen Fall vom Typ a1 liegen SGOT-Max. und Fe-Max. gleichzeitig.

Wie auf S. 36-39 ersichtlich, sind die Aussagen der Typen a2 und c1, bzw. der Typen a3 und b1, gleichsinnig. Nach Addition der Fälle von a2 mit c1, bzw. von a3 mit b1, ergibt sich folgende zeitliche Relation (s. Tab. 6) :

SGOT-Max. vor	gleichzeitig mit	nach Fe-Max.	
13	1	4	Fallzahl

Keine Aussage: in 23 Fällen

Tab. 6

Dabei handelt es sich nur in 6 der ausgewerteten 41 Fälle um nicht-akute Fälle.

Nach deren Ausschluß ergibt sich für die a k u t e n Fälle allein folgende zeitliche Relation (s. Tab. 7) :

SGOT-Max. vor	gleichzeitig mit	nach Fe-Max.	
11	1	3	Fallzahl

Keine Aussage: in 20 Fällen

Tab. 7

Zusammenfassend ergibt sich, daß bei einem Teil der akuten und nicht-akuten Fälle unseres Materials Fe-Max. und SGOT-Max. zeitlich gegeneinander verschoben sind. Unter Berücksichtigung der nicht aussagefähigen Fälle wird eine zeitliche Verschiebung an einem gemischten Material aus akuten und nicht-akuten Hepatitiden in mindestens 17 von 41 Fällen, somit in mindestens 41 % der Fälle beobachtet; bei akuten Fällen in mindestens 14 von 35 Fällen, somit in mindestens 40 % der Fälle. Dabei liegt in den akuten und in den nicht-akuten Fällen das SGOT-Max. häufiger v o r dem Fe-Max. als nach diesem.

Bei den qualitativen Aussagen vom Typ a2 und c1 einerseits, und vom Typ a3 und b1 andererseits, kann die zeitliche Beziehung zwischen Fe-Max. und SGOT-Max. als Mindestmaß angegeben

werden in dem Sinne, daß die beiden Maxima um mindestens diese Zeitdauer auseinander liegen. Diese Angaben besitzen aber dann nur die wesentlich geringere Wahrscheinlichkeit der quantitativen Aussagen (s.S. 42).

Die Mindestabstände sind in Tab. 8 zusammengestellt.

Zeitl. Mindestabstand vom Gipfel des Serum-Eisens
(Fe-Max.) zum Gipfel der SGOT (SGOT-Max.)

a) SGOT-Max. vor Fe-Max.:

Typen a2 u. c1:	Fall- Nr.	SGOT-Max. vor Fe-Max.mindestens	
	1	14	Tage
	63	12	
	93	13	
	115	15	
	175	2	
	195	27	
	200	14	
	237	7	
	4	13	
	26	34	
	37	18	
	186	15	
	201	25	

b) SGOT-Max. nach Fe-Max.:

Typ b1:	Fall- Nr.	SGOT-Max. nach Fe-Max.mindestens	
	3B	23	Tage
	21	16	
	33	18	
	161	14	

Tab. 8

Tab. 8 zeigt, daß in den Fällen des Typs a2 und c1, deren Aussagen ja gleichsinnig sind, das SGOT-Max. mindestens 2 bis

mindestens 34 Tage v o r dem Fe-Max. auftritt.

Ebenso geht daraus hervor, daß in den Fällen des Typs b1 das SGOT-Max. mindestens 14 bis mindestens 23 Tage n a c h dem Fe-Max. auftritt.

3. Zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGPT bei Hepatitis

Insgesamt können 33 Fälle ausgewertet werden.

Je nach der Verteilung der Verlaufskontrollen zum Gipfel des Serum-Eisens (Fe-Max.) und zum Gipfel der SGPT (SGPT-Max.) entfallen sie auf einen der auf S. 36 f. beschriebenen Typen. Die entstehende Aufteilung ist in Tab. 9 dargestellt; (s. auch den Anhang S.105).

Typ	Fallzahl
a1	-
a2	5
a3	-
bo	22
b1	1
co	-
c1	5

Tab. 9

In den 22 Fällen des Typs bo ist keine Aussage über die untersuchte Frage möglich.

Wie auf S. 36-39 dargestellt, sind die Aussagen der Typen a2 und c1, bzw. der Typen a3 und b1, gleichsinnig. Nach Addition der Fälle von a2 mit c1, bzw. von a3 mit b1 ergibt sich insgesamt folgende zeitliche Relation (s. Tab. 10) :

SGPT-Max. vor	gleichzeitig mit	nach Fe-Max.	
10	-	1	Fallzahl

Keine Aussage: in 22 Fällen

Tab.10

In 6 der ausgewerteten 33 Fälle handelt es sich um nicht-akute Hepatitiden.

Nach deren Ausschluß ergibt sich für die *a k u t e n* Fälle allein folgende zeitliche Relation (s. Tab. 11) :

SGPT-Max. vor	gleichzeitig mit	nach Fe-Max.	
8	-	1	Fallzahl

Keine Aussage: in 18 Fällen

Tab.11

Somit ergibt sich, daß in allen Fällen, die eine Aussage über die untersuchte Frage überhaupt zulassen, Fe-Max. und SGPT-Max. zeitlich gegeneinander verschoben sind. Unter Berücksichtigung der nicht aussagefähigen Fälle wird eine zeitliche Verschiebung an einem gemischt aus akuten und nicht-akuten Hepatitiden zusammengesetzten Material in mindestens 11 von 33 Fällen, somit in mindestens 33 % beobachtet; bei akuten Fällen in mindestens 9 von 27 Fällen, was dem gleichen Prozentsatz entspricht.

Dabei liegt in den akuten und nicht-akuten Fällen das SGPT-Max. häufiger *v o r* dem Fe-Max. als nach diesem.

Bei den qualitativen Aussagen vom Typ a2 und c1 einerseits, und vom Typ b1 andererseits ergeben sich zeitliche Mindest-

abstände vom Gipfel des Serum-Eisens (Fe-Max.) zum Gipfel der SGPT (SGPT-Max.), die in Tab. 12 zusammengestellt sind.

Zeitl. Mindestabstand vom Gipfel des Serum-Eisens (Fe-Max.) zum Gipfel der SGPT (SGPT-Max.)

a) SGPT-Max. vor Fe-Max.:

Typen a2 u. c1:	Fall-Nr.	SGPT-Max. vor Fe-Max. mindestens	
	1	14	Tage
	93	13	
	115	15	
	175	2	
	200	14	
	4	13	
	26	34	
	37	18	
	186	15	
	201	25	

b) SGPT-Max. nach Fe-Max.:

Typ b1:	Fall-Nr.	SGPT-Max. nach Fe-Max. mindestens	
	156	13	Tage

Tab. 12

Es wird betont, daß diese Angaben jedoch nur die wesentlich geringere Wahrscheinlichkeit der quantitativen Aussagen (s. S. 42) besitzen.

Unter dieser Einschränkung zeigt Tab. 12, daß in den Fällen des Typs a2 und c1, deren Aussagen ja gleichsinnig sind, das SGPT-Max. mindestens 2 bis mindestens 34 Tage v o r dem Fe-Max. auftritt. In einem Fall vom Typ b1 wird dagegen das Auftreten des SGPT-Max. mindestens 13 Tage n a c h dem Fe-Max. beobachtet.

Einen Vergleich der in Hinsicht SGOT und in Hinsicht SGPT ausgewerteten Fälle enthält der Anhang (s.S.106).

4. Normalisierung der ernöhten SGOT- und Serum-Eisen-Werte

An einer Gruppe von 41 Fällen, die auch der vorangegangenen Untersuchung über die "Zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGOT" (s.S. 48) zugrunde liegt, ergibt sich hierzu (s. Tab. 13) :

	Fall- zahl	%
a) Gleichzeitige Normalisierung von Fe und SGOT	8	19,5
b) Fe vor SGOT normalisiert	2	4,9
c) SGOT vor Fe normalisiert	15	36,6
d) keine Aussage möglich	16	39,0
Insgesamt	41	100

Tab. 13

In Gruppe a) und b) finden sich nur Fälle von akuter, ikterisch verlaufender Hepatitis.

Gruppe c) enthält außer solchen typisch verlaufenden akuten Hepatitiden auch 1 Fall von histologisch gesicherter fortschreitender subakuter Hepatitis (Nr.1), sowie 1 Fall von klinisch diagnostizierter Hepatitis, der bei der Aufnahme keinen Ikterus mehr gezeigt hat und dessen SGOT-Werte stets im Normalbereich gelegen haben (Nr.156).

Eine Normalisierung von Serum-Eisen, SGOT, oder beider Parameter ist also in unserem Material praktisch nur bei akuten, typisch mit Ikterus verlaufenden Hepatitis-Fällen von den Kontrollen erfaßt worden.

Da Serum-Eisen und SGOT bei unseren Patienten gewöhnlich nur im Abstand von 1 bis 2 Wochen erneut bestimmt worden sind, kann der zeitliche Abstand, in dem sich die beiden Parameter normalisieren, nur als Mindestmaß angegeben werden: Nimmt man den Abstand von 1 Tag als kleinstmöglichen Kontrollabstand an, so ist in den beiden Fällen der Gruppe b), d.h. bei Normalisierung

des Fe v o r der SGOT, das Serum-Eisen mindestens 1 Tag vor der SGOT normalisiert, da bei der letzten Kontrolle Fe einen Normalwert, die SGOT aber noch einen pathologischen Wert zeigt (Nr.33 u. Nr.101).

In Gruppe c) läßt sich auf diese Weise bestimmen, daß die SGOT sich in 1 Fall mindestens 15 Tage (Nr.108), in anderen Fällen mindestens 13 bzw. 10 Tage (Nr.159 u. Nr.234), und in den übrigen Fällen mindestens 1 Tag v o r dem Serum-Eisen normalisiert hat.

Der Vergleich dieser Ergebnisse mit der zeitlichen Relation zwischen dem Gipfel des Serum-Eisens und dem Gipfel der SGOT ergibt (s.Tab. 14) :

	n	Normalisierung			keine Aussage möglich
		SGOT vor Fe	gleich- zeitig	SGOT nach Fe	
SGOT-Max. vor Fe-Max.	13	3	3	-	7
beide gleichzeitig	1	1	-	-	-
SGOT-Max.nach Fe-Max.	4	-	1	1	2

n = Fallzahl

Tab. 14

Soweit bei der geringen Fallzahl Deutungen überhaupt erfolgen können, ergibt sich aus Tab. 14 : Die zeitliche Relation der Gipfel des Serum-Eisens und der SGOT erlaubt keinen eindeutigen Rückschluß auf die Reihenfolge der Normalisierung. Serum-Eisen und SGOT besitzen jedoch eher die Tendenz, sich in der Reihenfolge ihrer Maxima als in umgekehrtem Sinn zu normalisieren.

5. Normalisierung der erhöhten SGPT- und Serum-Eisen-Werte

In den 33 Fällen, die auch zur Frage der "Zeitlichen Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGPT"(s.S.51) ausgewertet worden sind, ergibt sich (s. Tab. 15) :

	Fall- zahl	%
a) Gleichzeitige Normalisierung von Fe und SGPT	4	12,1
b) Fe vor SGPT normalisiert	5	15,1
c) SGPT vor Fe normalisiert	4	12,1
d) Keine Aussage möglich	20	60,7
Insgesamt	33	100

Tab. 15

Gruppe a) enthält 1 Fall von histologisch gesicherter chronischer Hepatitis (Nr.105). Alle übrigen Fälle der Gruppe a) und alle Fälle von b) und c) sind akute, mit Ikterus verlaufende Hepatitiden.

Eine Normalisierung von Serum-Eisen, SGPT oder beider Parameter ist also in unserem Material praktisch nur bei den typisch verlaufenden akuten Hepatitis-Fällen von den Kontrollen erfaßt worden.

Dabei hat sich in den Fällen der Gruppe b) das Serum-Eisen 4 mal mindestens 1 Tag, und einmal mindestens 15 Tage (Nr.101) vor der SGPT normalisiert. In Gruppe c) ergibt sich, daß 3 mal die SGPT mindestens 1 Tag, und einmal mindestens 18 Tage (Nr.234) vor dem Serum-Eisen in den Normalbereich eingerückt ist.

	n	Normalisierung			keine Aussage möglich
		SGPT vor Fe	gleich- zeitig	SGPT nach Fe	
SGPT-Max. vor Fe-Max.	10	-	-	2	8
beide gleichzeitig	-	-	-	-	-
SGPT-Max.nach Fe-Max.	1	-	-	-	1

n = Fallzahl

Tab. 16

Eine Gegenüberstellung von einerseits zeitlicher Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGPT und andererseits Reihenfolge der Normalisierung der Parameter erbringt keine verwertbaren Angaben (s. Tab. 16).

6. Besondere Verlaufsformen mit Unstetigkeiten im Verlauf
der Serum-Transaminasen oder des Serum-Eisens

Im folgenden werden Fälle behandelt, die zur Frage der zeitlichen Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGOT bzw. SGPT nicht ausgewertet worden sind, da sie größere Unstetigkeiten im Transaminasen- oder Eisen-Verlauf zeigen (s.S. 42 f.). Fälle mit Solitärwerten werden dabei wie oben (s.S. 43) unter bestimmten Bedingungen ausgeschlossen.

Der Verlauf des Fe und der Tr. wird in den folgenden Beispielen durch Angabe der Meßwerte bei den einzelnen Kontrollen dargestellt. Die Kontrollen haben unregelmäßige zeitliche Abstände, meist von 1 bis 2 Wochen. In einer Kontrollgruppe werden nur Werte zusammengefaßt, d.h. untereinander notiert, die gleichzeitig oder innerhalb der Toleranz von ± 5 Tagen zum Fe-Wert bestimmt worden sind. In weitaus den meisten Fällen stammen die Werte jedoch vom gleichen Tag. Die aufgeführten Fälle sind Hepatitis-Fälle ohne komplizierende Krankheiten mit zusätzlichem Einfluß auf Fe oder Tr. Die Einteilung erfolgt nach dem Verhalten des Fe und der Tr.

SGOT und SGPT sind hier in WE angegeben; Serum-Eisen in $\gamma\%$.
m = männlich, w = weiblich.

a) Gleichzeitiger Wiederanstieg von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen

Nr. 75, m :

Dg.: Akute Hepatitis

Fe	346	276	311	$\gamma\%$
SGOT	1153	227	284	WE
SGPT	1795	591	680	WE

24 Tage nach Ikterusbeginn werden nach vorangegangennem Abfall aller Werte erneut angestiegene Fe-, SGOT- und SGPT-Werte gemessen.

Nr. 102, m :

Dg.: Akute Hepatitis

Fe	231	150	178	168	119
SGOT	321	302	360	189	57
SGPT	454	246	318	170	38

Neuer Fe- und Tr.-Gipfel etwa 6 Wochen nach Ikterusbeginn. 4 Wochen nach dem Gipfel ist Fe normalisiert, SGOT und SGPT zeigen noch gering erhöhte Aktivitäten.

Nr.157,m :

Dg.: Abklingender Schub einer chronischen Hepatitis,
histologisch gesichert

Fe	329		224	245	217
SGOT	372	131	38	73	
SGPT	636	241	87	113	

Anfangs fallen Fe, SGOT und SGPT von erhöhten Werten ab. Etwa 5 Wochen nach Aufnahme werden wieder angestiegene Werte für Fe und Tr. gemessen; der Anstieg ist aber nur geringgradig.

Nr.171,m :

Dg.: Anikterische subakute Hepatitis,
histologisch gesichert

Fe	198	133	168
SGOT	207	57	86
SGPT	442	113	151

Anfänglich Abfall des Fe und der Tr. von erhöhten Werten. Etwa 5 Wochen nach Aufnahme wieder angestiegene Werte.

Nr.213,w :

Dg.: Hepatitis-Rezidiv

Fe	252	140	77		241	112	119
SGOT	283	38		76	107	57	49
SGPT	257	60		89	187	97	64

Die erste Hepatitis-Erkrankung hat 3 Monate vor der Aufnahme begonnen. Bei der Aufnahme, der die 1.Kontrolle entspricht, ist die Pat. schon wieder seit 5 Wochen ikterisch. 13 Wochen nach Ikterusbeginn bzw. 2 Wochen nach Absetzen einer Decortin-Behandlung tritt erneut ein Gipfel von Fe und Tr. auf. Unter erneutem Decortin-Stoß dann Abfall des Fe auf normale, der Tr. auf gering erhöhte Werte.

b) Wiederanstieg des Serum-Eisens allein

Nr. 24,w :

Dg.: Akute Hepatitis

Fe	176	213	122	213	
SGOT	832	1512	72	49	31
SGPT	776	1331	60	55	41

2 Monate nach Aufnahme neuer Fe-Anstieg auf 213 γ %. Die Tr. dagegen fallen weiter ab. Die übrigen Laborwerte, insbesondere die Serum-Labilitätsreaktionen, zeigen einen unauffälligen Heilverlauf.

Nr. 76,m :

Dg.: Akute Hepatitis

Fe	301	280	203	283
SGOT	1134	406	159	55
SGPT	2268	567	378	96

Etwa 6 Wochen nach Ikterusbeginn neuer Fe-Anstieg auf 283 γ%, die Tr. fallen gleichmäßig weiter ab. Von den übrigen Lebertests zeigen nur Direktes Bilirubin und Prothrombinzeit zu diesem Zeitpunkt eine geringe Verschlechterung.

Nr. 96,m :

Dg.: Hepatitischer Schub bei Leberzirrhose

Fe	234	150	262
SGOT		38	17
SGPT		102	57

Etwa 3 Wochen nach Aufnahme neuer Fe-Anstieg auf 262 γ%, SGOT und SGPT fallen gleichmäßig ab. Von den Lebertests zeigen Bilirubin (gesamt und direkt) und Phosphatase (saure und alkalische) zu diesem Zeitpunkt leichte Anstiege.

Nr.187,m :

Dg.: Subakute Hepatitis, histologisch gesichert.

Fe	252	224	189	220
SGOT	227	36	30	23
SGPT	247	49	46	49

Estrat nur Sklerenikterus auf; das Gesamt-Bilirubin betrug maximal 1,6 mg %.

3 Monate nach Beginn des Sklerenikterus neuer Fe-Anstieg auf 220 γ%. Die SGOT, die bereits seit mindestens 28 Tagen normalisiert war, fällt weiter ab. Zum gleichen Zeitpunkt steigt die SGPT geringgradig an, ebenso das Gesamt-Bilirubin; der Takata-Wert fällt von 100 auf 90 mg %, das Weltmann-Band verschiebt sich vom 7. auf das 7½. Röhrchen.

c) Wiederanstieg der Serum-Transaminasen allein

Nr.228,w :

Dg.: Hepatitis-Rezidiv

Fe	269	94	119	105	105
SGOT	983	34	43	189	48
SGPT	481	49	64	57	53

Anfängliches Abfallen von Fe und Tr. von erhöhten Werten. 2½ Monate nach Ikterusbeginn steigt die SGOT von einem Normalwert aus auf 189 WE an. Fe und SGPT zeigen keinen Wiederanstieg. Gleichzeitig fällt der Takata-Wert von 80 auf 50 mg % und Prothrombin geringgradig auf 54 % ab; der Thymol-Test - in der vorigen Kontrolle negativ - wird (+).

- d) Sonstige Fälle,
insbesondere mit zeitlicher Verschiebung der Gipfel von
Serum-Eisen und Serum-Transaminasen

Nr. 62 B,m :

Dg.: Chronische Hepatitis auf dem Wege zur Zirrhose,
histologisch gesichert

Fe	210	266	224	252	133	203
SGOT	45	58	76	98	57	45
SGPT	151	113	139	208	113	91

Während die SGOT langsam ansteigt, zeigt das Fe bereits deutlich erhöhte Werte und das Maximum seines Verlaufes. Dann gleichzeitiger Abfall von Fe und SGOT bis nahezu auf Normalwerte, und Wiederanstieg des Fe bei weiter abfallender SGOT. Die SGPT verläuft der SGOT parallel, zeigt aber höhere Aktivitäten.

Nr.117,m :

Dg.: Akute Hepatitis bei Diabetes mellitus

Fe	217	164	185
SGOT	302	523	340
SGPT	221	604	362

26 Tage nach der letzten Kontrolle Tod im Kreislaufversagen. SGOT und SGPT zeigen einen gemeinsamen Anstieg und Abfall. Das Fe verhält sich hierzu antagonistisch.

Nr.135,m :

Dg.: Subchronische Hepatitis, histologisch gesichert

Fe	147				133	238	168	105
SGOT		113	91	63	76	91	92	38
SGPT		219	100	127	72	103	98	42

Fortsetzung	196	105	112
	49	94	
	53	76	

Das Fe hat anfangs fallende Tendenz, zeigt dann zweimal Anstieg auf Werte um 200 γ % und anschließenden Abfall auf Normalwerte. SGOT und SGPT verlaufen dem Fe fast parallel: Während sich Fe abschließend normalisiert, steigen die Tr. jedoch noch weiter an.

Nr.136,w :

Dg.: Abklingende Hepatitis, histologisch gesichert

Fe	175	122	115	84	112	126	70	63
SGOT	30	280	108	68	265	42	340	38
SGPT	47	332	265	151	272	47	63	53

Fortsetzung	63	91
	30	45
	38	34

Von anfangs 175 γ % fällt Fe auf Normalwerte ab; dann

Wiederanstieg auf leicht erhöhten Wert, und endgültiger Abfall auf subnormale Werte. Die Tr. steigen zu Beginn an, fallen dann synchron dem 1.Fe-Abfall, jedoch nicht auf Normalwerte. Während des folgenden e i n e n Fe-Gipfels sind 2 Tr.-Gipfel zu verzeichnen, anschließend fallen diese auf Normalwerte ab. SGOT und SGPT verlaufen zueinander parallel.

Nr.158,m :

Dg.: Chronisch fortschreitende Hepatitis,
histologisch gesichert

Fe	245	196	182	182		189	210
SGOT	680	626	144	189	38	41	34
SGPT	567	491	281	227	60	26	34

Das Fe zeigt einen anfänglichen Abfall auf ein Plateau mit Werten um 180 % und anschließend erneuten mäßigen Wiederanstieg. Die Tr. fallen, unterbrochen von einem Zwischenanstieg der SGOT, auf Normalwerte. Während des Fe-Wiederanstieges auf Werte über 200 % bewegen sich die Tr. im Normalbereich.

Nr.162,w :

Dg.: Chronische Hepatitis auf dem Wege zur Zirrhose,
histologisch gesichert

Fe	357	210	105	119	126	150	98	91
SGOT	643	91	132	140	128	117	73	34
SGPT	462	98	167	144	121	121	98	32

Fortsetzung	77	122
	42	41
	45	34

Das Fe zeigt nacheinander einen Abfall in den Normalbereich, Wiederanstieg auf 150 %, Abfall in den Normalbereich und Anstieg auf einen hochnormalen Wert. SGOT und SGPT verlaufen zueinander praktisch parallel. Sie fallen anfangs ab, steigen dann 20 Tage vor dem Wiederanstieg des Fe zu einem neuen Gipfel an und normalisieren sich anschließend. Wie beim Fe so wird auch bei den Tr. zuletzt Anstieg auf hochnormale Werte beobachtet, jedoch 14 Tage vor dem Fe.

Nr.163,m :

Dg.: Klinisch :Subakut bis chronisch verlaufende rezidivierende Hepatitis
Histologisch :Abklingende Hepatitis

Fe	220	238	206	154	252	147	161	
SGOT	452	234	41	47	170	36	39	30
SGPT	1184	301	125	23	415	83	49	45

Fortsetzung	168	136	119	133
	33	34	30	38
	45	41	34	70

Das Fe zeigt anfangs einen Abfall auf 154 γ%; dann ersten Wiederanstieg, und erneuten Abfall auf 147 γ%, anschließend 2. Wiederanstieg mit nachfolgender Normalisierung, zuletzt Anstieg auf hochnormalen Wert. SGOT und SGPT verlaufen zueinander praktisch parallel. Sie folgen dem 1. Fe-Wiederanstieg in einem synchronen Tr.-Gipfel, fallen jedoch dann auf Normalwerte ab, ohne einen 2. Wiederanstieg wie das Fe zu zeigen. Zuletzt steigt die SGPT - wie das Fe - mäßig an.

Nr.167,w :

Dg.: Akute Hepatitis

Fe	227	133	154	182	175	238	136	133
SGOT	454	151	648	226	245	284	26	28
SGPT	492	178	605	472	276	378	30	19

Fortsetzung	168	175	157
	30	19	26
	38	26	21

Das Fe verläuft in folgender Weise : Abfall auf einen hochnormalen Wert (133 γ%), erster Wiederanstieg, leichter Abfall, zweiter Wiederanstieg zum Fe-Max. von 238 γ%, Abfall auf hochnormale Werte, dritter Wiederanstieg; zuletzt fallende Tendenz. SGOT und SGPT folgen dem ersten Wiederanstieg, beenden ihn jedoch früher als das Fe. Mit einer gewissen zeitlichen Verschiebung zueinander zeigen dann beide Tr. einen deutlichen Abfall, anschließend - wie das Fe - einen zweiten Wiederanstieg, den sie gleichzeitig mit dem Fe beenden. Danach bewegen sich SGOT und SGPT im Normalbereich; ein Analogon zum dritten Fe-Wiederanstieg auf 175 γ% fehlt.

Nr.198,m :

Dg.: Chronische Hepatitis

Fe	140	143	199	140	115
SGOT	454	125	30	38	30
SGPT	341	131	41	38	30

Das Fe steigt an, und fällt dann auf einen Normalwert. Die Tr. fallen bereits anfangs ab; 4 Wochen (nach Lage der Kontrollen mindestens 14 Tage) vor der Normalisierung von Fe zeigt die SGOT bereits einen Normalwert, die SGPT praktisch ebenfalls (41 WE). Die SGOT steigt zuletzt noch einmal an, bleibt aber im Normalbereich.

7. Häufigkeit der sogenannten anikterischen und subikterischen Hepatitis

Spezielle methodische Bemerkungen:

Es werden unterschieden

- a) Fälle mit einem Serum-Gesamt-Bilirubin $\leq 1,0$ mg %
- b) Fälle mit einem Serum-Gesamt-Bilirubin von $1,0 - 1,5$ mg %

Hierfür ist der höchste während der stationären Beobachtung bestimmte Bilirubin-Wert maßgebend. Einige Fälle mit einem Serum-Farbwert $E_B < 1,0$ werden der Gruppe a) zugezählt.

Die Fälle a) zeigen in der Regel für das Auge keinerlei Ikterus, d.h. sind meist anikterisch. Die Fälle b) zeigen häufig einen leichten Sklerenikterus, jedoch nie einen Ikterus der Haut. In einigen Fällen ist aber schon bei einem Serum-Bilirubin $< 1,0$ mg % ein Sklerenikterus vorhanden; andererseits zeigen sich rein anikterische Fälle noch bei einem Serum-Bilirubin von $1,0 - 1,5$ mg %. Die Begriffe "anikterisch" und "subikterisch" werden aus diesem Grunde nicht zur Einteilung verwendet.

Ausgeschlossen werden die Fälle, deren Serum-Bilirubin zwar unter $1,5$ mg % liegt, in deren Anamnese aber während des letzten Monats vor der stationären Aufnahme ein deutlicher Ikterus oder eine deutliche Hyperbilirubinämie erwähnt worden ist, da diese als abgeklungene ikterische Fälle aufgefaßt werden (Aufstellung s. den Anhang S.106).

Es handelt sich somit nur um Fälle, bei welchen die hohe Wahrscheinlichkeit eines frischen Rezidivs oder einer primär beginnenden Hepatitis besteht.

In der Vorgeschichte weiter zurückliegender hepatogener Ikterus wird vermerkt, um primär-anikterische Fälle zu unterscheiden.

Das Ergebnis zeigt Tab. 17.

	Fall- zahl	Diagnose		dabei erster Fe-Wert erhöht
		rein kli- nisch	klin. und hist.	
<u>Akute Formen</u>				
a) Serum-Bilirubin $\leq 1,0$ mg%				
Ohne Ikterus in der Anamnese	4	2	2	2
Mit Ikterus in der Anamnese	2	-	2	-
b) Serum-Bilirubin 1,0-1,5 mg%				
Ohne Ikterus in der Anamnese	3	2	1	2
Mit Ikterus in der Anamnese	-	-	-	-
<u>Subakute Formen</u>				
a) Serum-Bilirubin $\leq 1,0$ mg%				
Ohne Ikterus in der Anamnese	-	-	-	-
Mit Ikterus in der Anamnese	-	-	-	-
b) Serum-Bilirubin 1,0-1,5 mg%				
Ohne Ikterus in der Anamnese	2	-	2	2
Mit Ikterus in der Anamnese	-	-	-	-
<u>Chronische Formen</u>				
a) Serum-Bilirubin $\leq 1,0$ mg%				
Ohne Ikterus in der Anamnese	2	1	1	-
Mit Ikterus in der Anamnese	1	-	-	-
b) Serum-Bilirubin 1,0-1,5 mg%				
Ohne Ikterus in der Anamnese	1	1	-	1
Mit Ikterus in der Anamnese	6	-	6	5
<u>Zirrhose-Formen mit hepatitischem Schub</u>				
a) Serum-Bilirubin $\leq 1,0$ mg%				
Ohne Ikterus in der Anamnese	-	-	-	-
Mit Ikterus in der Anamnese	-	-	-	-
b) Serum-Bilirubin 1,0-1,5 mg%				
Ohne Ikterus in der Anamnese	1	-	1	1
Mit Ikterus in der Anamnese	-	-	-	-

klin. = klinisch
hist. = histologisch

Tab. 17

Anzahl anikterischer und subikterischer Verläufe in einem
Material von 228 Hepatitis-Fällen

Die prozentuale Häufigkeit der Verlaufsformen ergibt sich aus Tab. 18.

	n	Serum - Bilirubin					
		≤ 1,0 mg%		1,0-1,5 mg%		≥ 1,5 mg%	
		n	%	n	%	n	%
Akute Hepatitis	169	6	3,5	3	1,8	9	5,3
Nicht-akute Fälle von Hepatitis	59	3	5,1	10	16,9	13	22,0
Hepatitis-Fälle aller Verlaufs- formen insgesamt	228	9	3,9	13	5,7	22	9,6

n = Fallzahl

Tab. 18

Bei Hepatitiden aller Verlaufsformen - einschließlich Zirrhosen mit hepatitischem Schub - kommen sogenannte anikterische und subikterische Formen somit in etwa 10 % der Fälle vor; 6,6 % sind histologisch gesichert.

Im Übrigen geht aus Tab. 17 hervor, daß in 13 der insgesamt 22 Fälle von sogenannter anikterischer und subikterischer Hepatitis der erste Serum-Eisen-Wert erhöht ist, d.h. bei Männern über 130 γ%, bei Frauen über 120 γ% liegt. In 8 Fällen ist der erste Wert normal oder erniedrigt; in 1 weiteren Fall ist Serum-Eisen nicht bestimmt worden.

III. Besprechung der Ergebnisse

1. Höhe und zeitlicher Verlauf von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen bei epidemischer und hämatogener Hepatitis

Wie oben angeführt, kommt es im Verlauf von Hepatitiden in typischer Weise zur Erhöhung des Serum-Eisens und der Serum-Transaminasen (15,19,38,40,60,62,77,81,85,122,129,132,142, 148 u.a.).

Untersucht man die Höhe der Serum-Transaminasen (= Tr.) bei steigendem Serum-Eisen (= Fe) an einer nicht gereinigten Gruppe von Hepatitis-Fällen, so stehen Fe und Tr., wie auf S. 45 näher beschrieben, nicht in einer gleichmäßigen Korrelation. Insgesamt betrachtet steigen die Tr. jedoch mit dem Fe an. Um die Korrelation der beiden Parameter für die Hepatitis reiner darzustellen, müssen die Fälle mit solchen komplizierenden Erkrankungen eliminiert werden, die die Aktivität der Tr. oder die Höhe des Fe zusätzlich beeinflussen. Für das hier untersuchte Krankengut sind dies im Falle der Tr. der frische Myokardinfarkt (78), Malignome (81) und Graviditäten (36,134). Die geringfügigen Erhöhungen der Tr., wie sie nach Arbeitsbelastung der Skelettmuskulatur (35,88,97,118), unter dem Zustand der Hypoxie (38,40) und bei den verschiedensten Erkrankungen (81) beschrieben worden sind, werden wegen der Unmöglichkeit einer exakten Auslese vernachlässigt. In besonderem Maße von komplizierenden Krankheiten abhängig ist bei Hepatitis die Höhe des Fe : zusätzliche Infektionskrankheiten und Neoplasmen (48,71) und bestimmte Erkrankungen des Blutbildenden Systems können sie stark verändern; geringere Verfälschungen sind auf Grund eines zusätzlichen Myokardinfarktes (131) und einer Gravidität (49) möglich.

Nach Elimination dieser Fälle kommt eine Proportionalität zwischen Fe und Tr. bei Hepatitis deutlicher zum Ausdruck (s. S. 46): der Tr.-Anstieg bei steigendem Fe ist signifikant.

Legt man als Grenzwert einer normalen Serum-Aktivität für die SGOT 20 IE, für die SGPT 17 IE zu Grunde, und ermittelt man die jeweilige Erhöhung als Vielfaches des Normalwertes, so ergibt sich (s. Tab. 19 und den Anhang S.104) :

Serum- Eisen	Erhöhung der Tr. als Vielfaches ihrer Normalwerte	
	SGOT	SGPT
81 - 120 $\gamma\%$	1, <u>2</u>	2, <u>2</u>
161 - 200 $\gamma\%$	4,9	8, <u>0</u>
$\geq 281 \gamma\%$	14, <u>1</u>	22, <u>7</u>

Tab. 19

In allen in Abb. 11 enthaltenen Serum-Eisen-Bereichen ist relativ zum Normalwert die SGPT stärker erhöht als die SGOT; und zwar beträgt in den Gruppen über 80 $\gamma\%$ Fe die SGPT-Erhöhung das 1,36 - 1,63 fache der SGOT-Erhöhung. Der DE RITIS - Quotient SGOT : SGPT liegt in den Gruppen über 80 $\gamma\%$ Fe unter 1.

Es findet sich somit an diesem aus akuten und nicht-akuten Fällen bestehenden gemischten Material insgesamt die Relation von SGOT und SGPT, wie sie häufig - aber nicht einheitlich - bei akuten Hepatitiden auftritt (15,60,81,142,148).

Für die akute Hepatitis allein gibt JACOB (62) einen 5 - 50 fachen, BROICHER und Mitarb.(15) einen 30 - 90 fachen Tr.-Anstieg an; bei der chronischen Hepatitis ist dieser angeblich geringer, selten mehr als 10 fach; im nekrotischen Schub einer Leberzirrhose gleich hoch wie bei akuter Hepatitis (15,60,81, 129,132). Im vorliegenden gemischten Material zeigen die Mittel der Tr. Anstiege bis etwa zum 23 fachen der Normalaktivität.

Innerhalb aller Serum-Eisen-Bereiche weisen die einzelnen Tr.-Werte teilweise eine erhebliche Streuung auf. Bei stark erhöh-

tem Fe werden im Einzelfall nicht selten nur geringfügige Tr.-Anstiege registriert und umgekehrt. Aus dem Verlauf von Fe und Tr. könnten als Ursache hierfür folgende Möglichkeiten vermutet werden :

- a) Unterschiedlicher Anstieg von Fe und Tr. im Beginn der Hepatitis, so daß gleichzeitig Normalwerte des einen und bereits pathologisch erhöhte Werte des anderen Parameters festgestellt werden.
Dieser Möglichkeit kommt in dem untersuchten stationären Krankengut insgesamt keine Bedeutung zu, da Hepatitis-Kranke fast nie während des Prodromalstadiums, relativ selten während des Krankheitsbeginns, sondern am häufigsten am Höhepunkt oder nach diesem zur stationären Aufnahme gelangen.
- b) Zeitliche Verschiebung des Fe-Gipfels gegenüber dem Tr.-Gipfel
- c) Wiederanstiege von Fe oder Tr. allein; ferner zeitlich gegeneinander verschobene Wiederanstiege von Fe und Tr.
- d) Unterschiedliche Normalisierung von Fe und Tr., so daß gleichzeitig Normalwerte des einen, und noch pathologisch erhöhte Werte des anderen Parameters festgestellt werden.

Zu dieser Frage wird am gleichen Material zunächst die zeitliche Relation zwischen dem Gipfel des Serum-Eisens und dem Gipfel der Serum-Transaminasen untersucht. Wie auf S. 39 ff. dargestellt ist, sind hierbei für die Zuverlässigkeit von Aussagen die Ausdehnung des kontrollierten Bereiches und die Häufigkeit von Kontrollen von entscheidender Wichtigkeit. Da Hepatitis-Fälle häufiger erst am Höhepunkt der Erkrankung oder nach diesem zur stationären Aufnahme gelangen und im bearbeiteten Material die Routine-Untersuchungen von Serum-Eisen und -Transaminasen meist in 1 bis 2 wöchentlichen Abständen erfolgt sind, läßt die vorliegende Untersuchung keine differenzierten Aussagen erwarten.

Bei einer nur geringen Fallzahl n in Hinsicht SGOT sind 41 Fälle, in Hinsicht SGPT 33 Fälle auswertbar - erlaubt sie folgende vorsichtige Folgerungen :

- a) Sowohl bei akuten als bei nicht-akuten Hepatitis-Fällen können der Gipfel des Serum-Eisen-Verlaufes (Fe-Max.) und der Gipfel des SGOT-Verlaufes (SGOT-Max.) zeitlich

gegeneinander verschoben sein, auch wenn zusätzliche Erkrankungen mit Einfluß auf Serum-Eisen und SGOT fehlen.

Das Gleiche gilt für die Beziehung zwischen Fe-Max. und SGPT-Max.

Bei akuten Hepatitiden wird die zeitliche Verschiebung in Hinsicht auf die SGOT in mindestens 40 % der Fälle gefunden (s.S. 49), in Hinsicht auf die SGPT in mindestens 33 % der Fälle (s.S. 52).

- b) Falls eine zeitliche Verschiebung besteht, liegt der Gipfel der SGOT bzw. der SGPT häufiger v o r dem Serum-Eisen-Gipfel als nach diesem.

Das SGOT-Max. tritt in den untersuchten Fällen mindestens 2 bis mindestens 34 Tage v o r dem Fe-Max., bzw. mindestens 14 bis mindestens 23 Tage n a c h dem Fe-Max. auf.

Das SGPT-Max. liegt mindestens 2 bis mindestens 34 Tage v o r dem Fe-Max., bzw. mindestens 13 Tage n a c h dem Fe-Max. Wie schon betont wurde, besitzen diese quantitativen Angaben jedoch nur einen sehr geringen Aussagewert (s. S. 42).

Beim Vergleich der in Hinsicht SGOT und in Hinsicht SGPT ausgewerteten Fälle ergibt sich aus 10 Fällen : falls der Gipfel der SGPT vor dem Serum-Eisen-Gipfel liegt, so liegt das SGOT-Max. ebenfalls vor dem Fe-Max.

Gleichzeitiges Vorkommen von SGOT-Max. und Fe-Max. wird nur in einem Fall registriert; gleichzeitiges Vorkommen von SGPT-Max. und Fe-Max. wird in keinem Fall gefunden.

Hierzu muß beachtet werden, daß die Untersuchungen an hospitalisierten Hepatitis-Patienten durchgeführt worden sind. Dadurch kommt es zu einer gewissen Auswahl :

- a) Leichte Verlaufsformen der Hepatitis (abortive und anikterische Formen) kommen selten zur stationären Beobachtung.
- b) Hepatitis-Kranke gelangen - außer bei interkurrenten Hepatitiden - fast nie während des Prodromalstadiums, relativ selten während des Krankheitsbeginns, sondern am häufigsten am Höhepunkt oder nach diesem zur stationären Aufnahme. Infolgedessen kann auch nur relativ selten der für Hepatitis typische Gesamtverlauf von Fe und Tr. mit Anstieg,

Maximum und Abfall beider Parameter erfaßt werden. In sehr vielen Fällen können nur noch abfallende Werte von Fe oder Tr. oder beider Parameter gemessen werden.

Dies führt in der Auswertung zu der geringen Fallzahl des Typs a1, und zu der Häufigkeit des Typs b0, der keine Aussage über die untersuchte Frage zuläßt. Dabei sind durch die einzelnen Verlaufstypen folgende zeitliche Relationen beispielsweise des SGOT-Max. zum Fe-Max. überhaupt erfaßbar (s.Tab. 20) :

	T y p e n	
	a1 ("quantitativ")	a2,a3,b1,c1 ("qualitativ")
SGOT-Max. vor Fe-Max.	+	+
beide gleichzeitig	+	nicht erfaßbar
SGOT-Max.nach Fe-Max.	+	+

Tab. 20

Bei Fehlen von Verläufen des Typs a1 kann demnach gleichzeitiges Auftreten von Fe-Max. und SGOT-Max. gar nicht erfaßt werden.

Das obige Ergebnis, wonach Fe-Max. und SGOT-Max. nur sehr selten - nämlich in einem Fall - gleichzeitig auftreten, und worin gleichzeitiges Vorkommen von Fe-Max. und SGPT-Max. in keinem Fall gefunden wird, muß demnach im Zusammenhang mit unserem stationären Krankengut gesehen werden, in dem die Hepatitis meist erst an ihrem Höhepunkt zur Beobachtung kommt. Falls die Hepatitis bereits im frühen Stadium erfaßt wird, kann wahrscheinlich in einem erheblichen Prozentsatz der Fälle gleichzeitiges Auftreten von Fe-Max. und SGOT-Max. bzw. SGPT-Max. festgestellt werden.

Frühere statistische Untersuchungen über die zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der Serum-Transaminasen sind leider nicht bekannt. -

Die auf S. 67 f. beschriebene erhebliche Streuung der Transaminasen-Werte kann nach dem oben Gesagten z.T. durch zeitli-

che Verschiebung der Gipfel des Fe- und Tr.-Verlaufes erklärt werden. Außerdem beruht sie z.T. darauf, daß bei akuten Hepatitiden Fe und Tr. sich nicht immer gleichzeitig normalisieren, auch wenn zusätzliche Erkrankungen mit Einfluß auf diese beiden Größen fehlen (s.S. 54-56).

Die SGOT normalisiert sich in den untersuchten Fällen weitaus am häufigsten vor dem Fe (in mindestens 37 % ; in 39 % ist keine Aussage möglich), und in mindestens 5 % nach dem Fe. Im Falle der SGPT ist die Verteilung gleichmäßig : sie normalisiert sich in etwa gleicher Häufigkeit (mindestens 12 % ; etwa 60 % lassen keine Aussage zu) vor und nach dem Fe sowie gleichzeitig mit diesem.

Eine brauchbare Relation zwischen der Lage der Gipfel von Fe und Tr. einerseits, und der Normalisierungszeit andererseits ergibt sich nicht.

Die SGPT normalisiert sich bei akuter Hepatitis somit seltener vor dem Fe als die SGOT. Normale SGOT-Werte sind also häufig früher als normale SGPT-Werte zu erwarten.

Es entspricht diesen Verhältnissen, daß bei akuter Hepatitis im allgemeinen die SGPT-Aktivität die der SGOT übersteigt (15, 60, 81, 142, 148; s.S. 22).

Gemessen an der Reihenfolge der Normalisierung besitzt die SGOT-Bestimmung zur Feststellung abklingender akuter Hepatitiden offenbar eine geringere Empfindlichkeit als die Serum-Eisen-Bestimmung. Die Bestimmungen der SGPT und des Serum-Eisens scheinen hierbei etwa gleich empfindlich.

Bei der Verlaufsbetrachtung nehmen Hepatitis-Fälle mit größeren Unstetigkeiten, d.h. mit mehreren Gipfeln im Tr.- oder Fe-Verlauf, eine besondere Stellung ein. Bei der vorangegangenen Untersuchung über die zeitliche Relation des Fe-Gipfels zum Gipfel der SGOT bzw. SGPT (s.S. 42 f.) waren sie von der Auswertung ausgeschlossen. Als Beispiel dient die Abb. 12.

In diesem Fall scheint der schematische Vergleich zwischen dem Fe-Max. bei A und dem SGPT-Max. bei B weniger sinnvoll, sondern

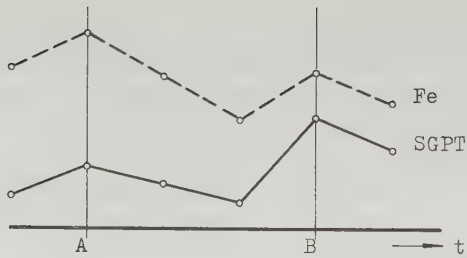


Abb. 12

bemerkenswerter die Tatsache, daß den Fe-Gipfeln jeweils gleichzeitige SGPT-Gipfel entsprechen. Umschreibt man die Gesamtheit der Faktoren, auch der pathologisch-histologischen Umstände, die zur Hypersiderämie bzw. zur Tr.-Erhöhung bei Hepatitis führen, als Dysregulation, so kann im obigen Beispiel auch von gleichzeitiger maximaler Dysregulation in Hinsicht auf Fe und SGPT gesprochen werden. Dieser "funktionelle Zusammenhang" der Gipfel kommt in der schematisch ermittelten Relation von Fe-Max. zu SGPT-Max. nicht zum Ausdruck.

Ähnliche Verläufe mit größeren Unstetigkeiten werden auf S. 57 - 62 kasuistisch beschrieben. Aus ihnen ergibt sich :

- a) Gleichzeitige Wiederanstiege von Fe, SGOT und SGPT werden bei akuten und nicht-akuten Fällen von Hepatitis gesehen.
- b) Die registrierten Wiederanstiege des Fe allein sind zwar in besonderem Maße auf Bestimmungsfehler (Verunreinigung des Serums) verdächtig, werden jedoch z.T. durch Verschlechterung anderer Laborwerte gestützt : 3 Fälle zeigen gleichzeitig einen - wenn auch geringen - Anstieg des Serum-Bilirubins (Nr.76, 96 und 187), in einem Fall (Nr. 187) steigt die SGPT geringgradig an.
- c) In einem Fall wird ein Wiederanstieg der SGOT allein beobachtet.
- d) Bei akuten Hepatitiden und noch häufiger bei nicht-akuten Fällen kommen zeitlich gegeneinander verschobene Fe- und Tr.-Wiederanstiege reichlich vor. Fe- und Tr.-Verlauf variieren dabei vielfältig : häufig liegen mehrere Gipfel wellenförmig nacheinander, wobei die Tr. dem Verlauf des

Fe teilweise eng folgen, teilweise aber einen Fe-Anstieg auslassen (Nr. 167) oder zwei Tr.-Gipfel auf einen Fe-Gipfel zeigen (Nr. 136).

Bei hohem Fe können die Tr. Normalwerte zeigen (Nr. 158 und 198). Die SGOT verhält sich in ihrem Verlauf gegenüber den Serum-Eisen-Bewegungen meistens gleichartig wie die SGPT.

Für die im Tr.-Verlauf vielfach beobachteten Wiederanstiege der Serum-Aktivität findet sich eine Bestätigung in den Mitteilungen von MAITRE und Mitarb. (83). Sie haben bei akuter Hepatitis in 54 % der Fälle einen Wiederanstieg beider Tr., besonders der SGPT, gesehen, nur teilweise deutlich von der ersten Fermenterhöhung abgesetzt, was sie als biphasischen Verlauf bezeichnet haben. Die aus unserem Material beschriebenen vielfach variierenden Tr.-Verläufe entsprechen den von diesen Autoren geschilderten polymorphen Verlaufsbildern, die sie durch Interferenz der beiden Phasen zu deuten versuchen.

Zusammenfassend ergibt sich zur Frage der Relation zwischen Serum-Eisen und Serum-Transaminasen bei Hepatitis :

Im Mittel ist das Verhalten von Eisen und Transaminasen einander proportional; Anstiege des Eisens sind von Anstiegen beider Transaminasen begleitet. Die SGPT ist dabei stärker erhöht als die SGOT. Im Einzelfall werden bei stark erhöhtem Eisen nicht selten nur geringfügige Transaminasen-Anstiege beobachtet und umgekehrt. Diese Erscheinung kann bei einem stationären Krankengut besonders auf folgenden Eigentümlichkeiten des Eisen- und Transaminasen-Verlaufes beruhen :

- a) Bei akuten und bei nicht-akuten Fällen können der Gipfel des Eisens und der Gipfel der SGOT bzw. SGPT zeitlich gegeneinander verschoben sein. Im Falle der SGPT kommen derartige Verschiebungen in mindestens 33 % der Fälle vor.

Dabei liegt der Gipfel der SGOT bzw. der SGPT häufiger v o r dem Eisen-Gipfel als nach diesem.

Falls der Gipfel der SGPT vor dem Eisen-Gipfel liegt, so liegt auch das SGOT-Maximum vor dem Eisen-Gipfel.

- b) Eisen und Transaminasen normalisieren sich bei akuten Hepatitiden nicht immer gleichzeitig. Dabei normalisiert sich die SGOT in den untersuchten Fällen am häufigsten v o r dem dem Eisen (in mindestens 37 % der Fälle; 39 % lassen keine Aussage zu), weniger häufig nach dem Eisen oder gleichzeitig. Im Falle der SGPT ist die Verteilung gleichmäßig.
- c) Akute und nicht-akute Fälle weisen häufig unstetigen Verlauf mit mehreren Gipfeln von Eisen und Transaminasen auf. Die Wiederanstiege sind dabei häufig zeitlich gegeneinander verschoben. Eisen- und Transaminasen-Verlauf können dabei vielfältig variieren. In Einzelfällen zeigen bei hohem Eisen die Transaminasen Normalwerte.

Gemessen an der Reihenfolge der Normalisierung sind die SGPT- und Eisen-Bestimmung zur Feststellung abklingender akuter Hepatitiden gleich empfindlich. Weniger empfindlich ist die Bestimmung der SGOT.

Die SGOT erscheint zur Diagnose und Verlaufskontrolle von Hepatitiden weniger gut als die SGPT geeignet, da sie durchschnittlich geringere Aktivitäten zeigt und sich früher als die SGPT normalisiert. Im allgemeinen wird die Aussage eines SGPT-Wertes bei Hepatitis durch Bestimmung der SGOT nicht erweitert.

Die Häufigkeit gegenseitiger zeitlicher Verschiebungen von Eisen- und Transaminasen-Anstiegen läßt jedoch zur Diagnose und Verlaufskontrolle bei Hepatitis gleichzeitige Bestimmung von Eisen u n d Transaminasen angebracht erscheinen; bei Normalwerten des einen Parameters können nicht selten pathologisch erhöhte Werte des anderen festgestellt und so Irrtümer hinsichtlich Diagnose und Abheilung einer Hepatitis vermieden werden.

In der Literatur wird die gute Brauchbarkeit schon der alleinigen Serum-Eisen- oder Serum-Transaminasen-Bestimmung bei Hepatitis vielfach betont. Klinisch kann versucht werden, den Hepatitis-Verlauf dadurch noch sicherer zu erfassen, daß zusätzlich zur Bestimmung einer der beiden Größen auch noch andere Laboratoriumsuntersuchungen vorgenommen werden.

Die vorliegende statistische Untersuchung ergibt Hinweise darauf, daß gerade durch gleichzeitige Bestimmung des Serum-Eisens und der Serum-Transaminasen eine sinnvolle Verlaufskontrolle der Hepatitis erfolgen kann, da sich beide Parameter teilweise zu ergänzen scheinen.

2. Häufigkeit der sogenannten anikterischen und subikterischen Hepatitis

In einem stationären Krankengut aus 2 Jahren, das insgesamt 228 Hepatitiden aller Verlaufsformen umfaßt, beträgt der Anteil der sogenannten anikterischen und subikterischen Formen - mit einem Serum-Bilirubin $\leq 1,5$ mg % - etwa 10 %.

Unter den nicht-akuten Fällen liegt er mit 22 % wesentlich höher als bei den akuten Fällen, wo er etwa 5 % beträgt.

Diese aus stationärem Krankengut gewonnenen Werte liegen erwartungsgemäß erheblich unter der hohen Häufigkeit, die die anikterische Hepatitis bei einigen umschriebenen Epidemien erreicht hat (s.S. 28 f. und Tab. 1). Wie oben bereits ausgeführt, bleiben anikterische Hepatitiden in der Praxis ja häufig unerkannt, so daß sie nur selten einer stationären Behandlung zugeführt werden; während bei Hepatitis-Epidemien durch das starke Verdachtsmoment oder durch systematische Reihenuntersuchungen die Diagnose an Hand von Serum-Eisen oder Serum-Transaminasen leichter zustande kommt.

Der Anteil der histologisch gesicherten Fälle von "anikterischer Hepatitis" beläuft sich in unserem Material auf 6,6 %. Dieser Prozentsatz ist jedoch mit den Angaben von BROICHER (14) vergleichbar, der ebenfalls das stationäre Krankengut einer Medizinischen Klinik aus mehreren Jahren untersucht hat. Die Häufigkeit in unserem Material beträgt mehr als das 3 fache des von ihm angegebenen Wertes. Zur Erklärung dieser Differenz muß wohl berücksichtigt werden,

daß in dem Krankengut BROICHER's als Laboruntersuchungen BSG, Serum-Bilirubin, Serum-Labilitäts-Reaktionen und Elektrophorese benutzt werden, während in unserem Material außerdem in sehr vielen Fällen Serum-Eisen und Serum-Transaminasen bestimmt werden. Es kann vermutet werden, daß der tatsächliche Anteil anikterischer Hepatitiden im Krankengut sich in beiden Fällen zwar geähnelt hat, daß aber auf Grund pathologischer Serum-Eisen- und Serum-Transaminasen-Werte in unserem Material eine größere oder kompetentere Gruppe einer histologischen Klärung zugeführt worden ist. Der Vergleich läßt so den Schluß zu, daß auch in einem stationären Krankengut, in dem naturgemäß anikterische Hepatitiden nur relativ vereinzelt vorkommen, durch Bestimmung des Serum-Eisens und der Serum-Transaminasen ein bedeutend größerer Teil dieser Fälle erfaßt werden kann.

Am ambulanten Krankengut mit seinem höheren Prozentsatz von anikterischen, evtl. subklinischen und latenten Fällen kann der diagnostische Wert dieser Bestimmungen entsprechend deutlicher in Erscheinung treten (23,24,30,41,92,150). Für die Transaminasen haben SCHÖN und WÜST (124) bei Umgebungsuntersuchungen von Hepatitis-Kranken nachgewiesen, daß die Treffsicherheit dieser Bestimmung die der Serum-Labilitäts-Reaktionen (Takata, Thymol) deutlich übertrifft. An Hand der Transaminasen haben sie in einer Epidemie 70 % anikterischer Fälle ermittelt.

Wegen ihrer hohen Treffsicherheit und der leichten Durchführbarkeit werden SGOT und SGPT bei derartigen ambulanten Untersuchungen häufig als alleiniges blutchemisches Kriterium verwendet. Gerade bei der Einengung der Fragestellung auf die Hepatitis muß jedoch erwähnt werden, daß der Verlauf der Transaminasen bei akuten und nicht-akuten Fällen dieser Erkrankung nicht immer stetig ist, sondern mehrfachen Abfall und Anstieg der Aktivitäten aufweisen kann. MAITRE und Mitarb. (83) beschreiben in 54 % ihrer akuten Hepatitiden einen mehr oder weniger ausgeprägten "biphasischen" Verlauf; in einem Teil ihrer Fälle ist der 2.Gipfel sehr deutlich vom 1. abgesetzt, so daß sich die SGPT zwischen beiden Gipfeln vorübergehend 7 - 10 Tage lang unauffällig im physiologischen Schwankungs-

bereich befindet.

Wie aus Teil B II der vorliegenden Arbeit geschlossen werden darf, zeigt auch das Serum-Eisen bei unkomplizierter Hepatitis vielfach Wiederanstiege; vermutlich sind seine Anstiege und Maxima aber gegenüber denen der Transaminasen häufig zeitlich verschoben. Bei Normalwerten des einen Parameters können so in einigen Fällen erhöhte Werte des anderen ermittelt werden.

Diese Beobachtungen geben zu der Vermutung Anlaß, daß zum Ausschluß von Hepatitiden, auch von anikterischen Formen, zusätzlich zu den Transaminasen die Bestimmung des Serum-Eisens als 2. Parameter zweckmäßig sein kann.

C. Statistische Untersuchungen über die Höhe des Serum-Eisen-Erstwertes bei verschiedenen Erkrankungen

Serum-Eisen-Bestimmungen werden in der Medizinischen Univ.-Klinik Freiburg (Breisgau) bei einem großen Teil des Krankengutes und bei einem breiten Spektrum internistischer Erkrankungen durchgeführt.

Bei gewissen Erkrankungen, besonders der Leber und des Blutes, erfolgen wiederholte Serum-Eisen-Bestimmungen zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes oder Behandlungserfolges.

Sehr häufig aber erfolgt die Bestimmung kurz nach der stationären Aufnahme im Zusammenhang mit der Diagnosestellung im Sinne einer "Suchreaktion" oder zur Sicherung einer Verdachtsdiagnose; hierzu genügt häufig ein einziger Serum-Eisen-Wert.

Diese Anwendung als "Suchreaktion" besitzt besondere Bedeutung für Lebererkrankungen, insbesondere für die Frühdiagnose von Hepatitiden im anikterischen Vorstadium, sowie für die Entdeckung von langdauernden anikterisch-subikterischen Hepatitiden, die sich hinter unklaren diffusen Symptomen verbergen können. -

An einer größeren Zahl von Fällen werden die jeweils ersten Serum-Eisen-Bestimmungen auf ihren diagnostischen Wert untersucht.

I. Material und Methode

An Hand der Laborbücher und der Krankengeschichten werden die ersten Serum-Eisen-Werte und die entsprechenden Diagnosen der im Jahrgang 1959 aufgenommenen Patienten der Medizinischen Univ.-Klinik Freiburg (Breisgau) zusammengestellt. Ein geringer Teil der in Betracht kommenden Fälle ist aus organisatorischen Gründen nicht erreichbar; diese Fälle stellen jedoch hinsicht-

lich der ausgewerteten Angaben keine Auswahl dar.

Es werden nur die Diagnosen berücksichtigt, die zur Zeit der Serum-Eisen-Bestimmung zugetroffen haben, nicht jedoch eventuell während der stationären Behandlung frisch hinzugetretene Erkrankungen.

Einzelheiten zum Vorgang der Zusammenstellung und zu ihrer Vollständigkeit s. den Anhang S.107.

Die einzelnen Diagnosen werden gemäß der auf S. 80-81 gegebenen Einteilung zusammengefaßt. Die Erkrankungen der Leber und der Gallenwege, und die des Blutes sind darin durch eigene Gruppen näher spezifiziert; alle übrigen Erkrankungen werden unter großen Oberbegriffen zusammengefaßt, so daß in den jeweiligen Gruppen die Einzelkrankheiten ein ungefähr einheitliches Verhalten des Serum-Eisens erwarten lassen. Da sich das Interesse vor allem auf die Lebererkrankungen richtet, ist eine solche Gruppierung wohl erlaubt. Eine gewisse Vereinfachung und Schematisierung ist dabei unumgänglich. Jeder Fall wird in nur eine Gruppe aufgenommen.

Um die Häufigkeit zu bestimmen, mit der die o.a. Krankheitsgruppen bei normalem Serum-Eisen, bei Hyposiderämie, und bei Hypersiderämie vorkommen, wird ihr Anteil für folgende Bereiche getrennt angegeben :

Bei Männern	für unter	90	γ%	Serum-Eisen
	90 -	130	γ%	
	über	130	γ%	
Bei Frauen	für unter	80	γ%	Serum-Eisen
	80 -	120	γ%	
	über	120	γ%	

Dieser Einteilung liegen die von PLÖTNER (Handbuch der gesamten Hämatologie, Hrsg. L. HEILMEYER und A. HITTMAYER, vol. II/2, 1. Halbb., S.389-408; Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1959) angegebenen Normalbereiche des Serum-Eisens zugrunde.

Im folgenden ist das benutzte Diagnosen-Schema wiedergegeben.

Gruppen-Chiffre	Diagnose	
1	epidemische und hämatogene Hepatitis aller Verlaufsformen	Krankheiten der Leber u. Gallenwege
1.1	epidemische und hämatogene Hepatitis begleitet von einer entzündlichen Krankheit	
2	Leberzirrhose aller Formen	
2.1	Leberzirrhose begleitet von einer entzündlichen Krankheit	
3	Cholecystitis, Cholangitis, Cholangiolitis, oder eine Kombination dieser Erkrankungen	
4	Verschlußikterus	
4.1	Verschlußikterus begleitet von einer entzündlichen Krankheit	Krankheiten des Blutes
5	"Latente Hepatopathie", posthepatitische Hyperbilirubinämie, Hepatose, Stauungsleber	
5.1	Gruppe 5 begleitet von einer entzündlichen Krankheit	
6.1	Blutkrankheiten mit Tendenz zu erniedrigtem Serum-Eisen	
6.11	Lymphogranulomatose, Lymphosarkom, RetikULOse, Retikulosarkom, Großfollikuläres Lymphoblastom	
6.2	Blutkrankheiten mit indifferentem Verhalten des Serum-Eisens	
6.3	Blutkrankheiten mit Tendenz zu erhöhtem Serum-Eisen	
6.4	nicht einzuordnende Blutkrankheiten, und Kombinationen von Krankheiten des Blutes mit anderen Erkrankungen	

Gruppen-
Chiffre

- a "Entzündliche Krankheiten"
(übrige entzündliche Krankheiten,
Infektionskrankheiten, septische
Allgemeininfection)
- b "Degenerative Krankheiten"
(Krankheiten organischer Art,
soweit sie nicht den Gruppen
a und c angehören)
- c Maligne Tumoren
- a+b gleichzeitige Erkrankung den Gruppen
a und b entsprechend
- a+c gleichzeitige Erkrankung den Gruppen
a und c entsprechend
- b+c gleichzeitige Erkrankung den Gruppen
b und c entsprechend
- a+b+c gleichzeitige Erkrankung den Gruppen
a, b und c entsprechend
- x Organische Krankheiten oder Kombina-
tionen organischer Krankheiten, soweit
sie nicht den o.a. Gruppen zugezählt
werden können;
nicht geklärte organische Krankheiten
- y nicht organische Krankheiten

Bemerkungen zum Diagnosen-Schema mit näherer Abgrenzung
einzelner Gruppen s. den Anhang S. 107-110.

II. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in einer Übersicht in Tab. 21 dargestellt.

III. Besprechung der Ergebnisse

Tab. 21 gibt an einem stationären Krankengut von 2262 Fällen einen Überblick über den diagnostischen Wert der Serum-Eisen-Erstbestimmung. Die gewählten Serum-Eisen-Bereiche entsprechen den Begriffen des erniedrigten, normalen und erhöhten Serum-Eisenspiegels. Innerhalb des Diagnosen-Schemas hat sich bei der Verschiedenheit der Erkrankungen eine gewisse Vereinfachung als unvermeidlich erwiesen.

Es muß betont werden, daß die ermittelte Häufigkeitsverteilung der einzelnen Krankheitsgruppen in ihrer Gültigkeit an das hiesige Einzugsmaterial gebunden ist. Für Serum-Eisen wird im weiteren auch die Abkürzung Fe verwendet.

Im wesentlichen ergibt sich aus Tab. 21 folgendes :

Die "Entzündlichen Erkrankungen" (Gruppe a) nehmen mit steigendem Fe an Häufigkeit ab, sind aber auch bei Hypersiderämie noch mit 12 bzw. 15 % vertreten.

In stärkerem Maße ist für maligne Tumoren (Gruppe c) das erniedrigte Fe charakteristisch: bei Männern sind sie bei erniedrigtem Fe mit 15,6 % zweimal häufiger als bei normalem und 6 mal häufiger als bei erhöhtem Fe; die Ergebnisse bei Frauen differenzieren kaum.

"Degenerative", a.h. nicht maligne und nicht infektiöse Erkrankungen (Gruppe b) sind bei normalem Fe bei beiden Geschlechtern mit etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle am häufigsten.

Bei Kombination von entzündlicher und degenerativer Erkrankung (Gruppe a+b) resultiert am häufigsten ein erniedrigtes Fe.

Männliche Patienten

Weibliche Patienten

F e i n γ %

F e i n γ %

Gruppen- Chiffre	Männliche Patienten						Weibliche Patienten					
	unter 90		90 - 130		über 130		unter 80		80 - 120		über 120	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	0,38	5	1,3	43	13,0	2	0,43	5	1,5	25	10,2
1.1	1	0,19	0	0	2	0,61	1	0,21	0	0	6	2,4
2	7	1,3	12	3,2	27	8,2	5	1,1	5	1,5	11	4,5
2.1	7	1,3	2	0,53	2	0,61	1	0,21	3	0,92	0	0
3	4	0,77	6	1,6	2	0,61	23	4,9	13	4,0	8	3,2
4	3	0,58	1	0,27	6	1,8	4	0,86	3	0,92	3	1,2
4.1	3	0,58	1	0,27	2	0,61	1	0,21	2	0,61	1	0,41
5	8	1,5	16	4,2	22	6,7	1	0,21	2	0,61	4	1,6
5.1	6	1,1	4	1,1	5	1,5	1	0,21	1	0,31	2	0,81
6.1	2	0,38	1	0,27	0	0	21	4,5	0	0	0	0
6.11	25	4,8	9	2,4	7	2,1	23	4,9	5	1,5	3	1,2
6.2	15	2,9	19	5,0	18	5,4	22	4,7	11	3,4	11	4,5
6.3	2	0,38	10	2,7	18	5,4	3	0,65	6	1,8	17	6,9
6.4	22	4,2	11	2,9	14	4,2	42	9,0	7	2,1	10	4,1
a	155	29,8	62	16,5	41	12,4	114	24,6	56	17,2	38	15,4
b	62	11,9	91	24,2	40	12,1	50	10,8	82	25,1	44	17,9
c	81	15,6	31	8,2	9	2,7	61	13,1	27	8,3	7	2,8
a + b	51	9,8	26	6,9	19	5,7	41	8,8	18	5,5	11	4,5
a + c	13	2,5	2	0,53	0	0	5	1,1	0	0	0	0
b + c	3	0,58	1	0,27	0	0	3	0,65	2	0,61	0	0
a + b + c	2	0,38	0	0	0	0	2	0,43	0	0	0	0
x	31	5,96	22	5,8	42	12,7	33	7,1	39	12,0	25	10,2
y	15	2,9	44	11,7	11	3,3	5	1,1	39	12,0	20	8,1
Summe	520	99,78	376	99,84	330	99,64	464	99,77	326	99,88	246	99,92

n = Fallzahl

Tab. 21

Häufigkeit eines erniedrigten, normalen, oder erhöhten Serum-Eisen-Erswertes
bei verschiedenen Erkrankungen

Von besonderem Interesse ist die Verteilung von Erkrankungen der Leber und Gallenwege:

Bei Männern ist die Hepatitis (Gruppe 1) bei erhöhtem Fe mit 13 % 34 mal häufiger als bei erniedrigtem und 10 mal häufiger als bei normalem Fe. Bei Frauen ist sie mit 10,2 % 24 mal häufiger als bei erniedrigtem und 7 mal häufiger als bei normalem Fe.

"Hepatitis begleitet von einer entzündlichen Krankheit" (Gruppe 1.1), wozu hauptsächlich cholangitische Komplikationen rechnen, ist bei Frauen häufiger als bei Männern; in den meisten Fällen ist das Fe trotz des Infekts erhöht. Soweit bei der geringen Fallzahl zu beurteilen, kommt bei Frauen bei erhöhtem Fe auf 4 normale Hepatitiden 1 entzündlich komplizierter Fall.

Die Leberzirrhose (Gruppe 2) ist beim Mann prozentual etwa 2 mal häufiger als bei der Frau. Ihre Häufigkeit nimmt bei steigendem Fe zu, jedoch nicht so ausgeprägt wie die der Hepatitis : bei erhöhtem Fe ist sie beim Mann 6 mal häufiger als bei erniedrigtem und 2,5 mal häufiger als bei normalem Fe.

Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege (Gruppe 3) sind bei der Frau prozentual etwa 4 mal häufiger als beim Mann. In den einzelnen Fe-Bereichen sind sie etwa gleich häufig vertreten.

"Verschlußikterus" (Gruppe 4), bei Mann und Frau relativ etwa gleich häufig, ist bei erhöhtem Fe am häufigsten zu erwarten; es bestehen jedoch in den einzelnen Bereichen des Fe nur geringfügige Unterschiede.

Die unter Gruppe 5 zusammengefaßten Lebererkrankungen, zu denen insbesondere die Fettleber zählt, werden beim Mann wesentlich häufiger ermittelt.

Hinsichtlich der Krankheiten des Blutes (Gruppen 6.1 - 6.4) soll aus der Übersicht folgendes entnommen werden :

Bei erniedrigtem Fe sind bei Frauen in einem höheren Prozentsatz Blutkrankheiten zu erwarten als bei Männern (24 % gegenüber 13 %). Die Differenz erklärt sich insbesondere durch die

in Gruppe 6.1 enthaltenen Eisenmangelanämien.

Bei normalem Fe verhält sich die Häufigkeit von Blutkrankheiten bei Mann und Frau wie 13 % zu 9 %; bei erhöhtem Fe beträgt sie bei beiden 17 %.

Die Ergebnisse zeigen, daß in den Werten der Fe-Erstbestimmungen und bei der gewählten Gruppierung der Erkrankungen das typische Verhalten des Fe zum Ausdruck kommt, wie es für Infekt und Neoplasma (48,71 u.a.) und für Leberparenchymschäden (51, 52,70 u.a.) beschrieben worden ist.

Wird die Fe-Bestimmung, wie auf S. 78 beschrieben, als "Suchreaktion" in Richtung auf Lebererkrankungen vorgenommen, so ist oft die Fragestellung von Bedeutung, wie häufig im Falle eines erhöht gefundenen ersten Fe-Wertes neben Lebererkrankungen andere Krankheiten erwartet werden können.

Hierzu ergibt sich aus Tab. 21, daß im Falle einer Hypersiderämie bei Männern 22,4 % auf Hepatitiden und Leberzirrhosen entfallen. In 13,6 %, also in etwa 1/7 der Fälle, ist mit einer Hepatitis zu rechnen.

Insgesamt machen Erkrankungen der Leber (unter Einschluß der Gruppen 5 und 5.1) 30,4 % aller erhöhten Fe-Werte aus. In 17,1 % handelt es sich um Erkrankungen des Blutes. In je etwa 12 % müssen "degenerative" und "entzündliche" Erkrankungen erwartet werden.

Diese wenigen großen Gruppen umfassen bei Männern 72 % aller erhöhten ersten Fe-Werte.

Bei Frauen entfällt auf Erkrankungen der Leber (einschließlich der Gruppen 5 und 5.1) der deutlich geringere Anteil von 19,5 %, was vor allem auf das seltenere Vorkommen von Zirrhosen und Hepatosen wie der Fettleber zurückgeht. Mit Hepatitiden ist in 12,6 % der Fälle zu rechnen.

Blutkrankheiten sind bei erhöhtem erstem Fe-Wert in etwa gleicher Häufigkeit wie beim Manne zu erwarten (16,7 %). Häufiger als beim anderen Geschlecht liegen jedoch "entzündliche" (etwa 15 %) und "degenerative" (etwa 18 %) Erkrankungen zugrunde. Sie besitzen bei erhöhtem erstem Fe-Wert etwa die gleiche

Häufigkeit wie die Gruppe der Lebererkrankungen.

Diese wenigen Gruppen umfassen bei der Frau zusammen etwa 70 % (69,5 %) der Fälle.

Im Rahmen dieser Arbeit besitzt das Vorkommen von Hepatitiden besondere Wichtigkeit. Wie oben angeführt, können sie bei erhöhtem erstem Fe-Wert in 1/7 bis 1/8 der Fälle erwartet werden. Die Hypersiderämie schließt jedoch eine gleichzeitige Cholangitis-Cholangiolitis nicht aus. Bei normalem oder erniedrigtem erstem Fe-Wert ist eine unkomplizierte Hepatitis viel weniger wahrscheinlich, aber in Einzelfällen möglich. Erfahrungsgemäß kommen Hepatitiden an der hiesigen Klinik meist am Höhepunkt der Erkrankung oder nach diesem zur stationären Aufnahme. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß in einigen Fällen das Fehlen einer Erhöhung des ersten Fe-Wertes darauf beruht, daß dieser bereits während des Prodromalstadiums oder in der anfänglichen Infektsideropenie (6, 42, 52, 53, 70) bestimmt worden ist.

Unter den bei erhöhtem Fe-Erstwert zu erwartenden Prozentsatz an Hepatitiden fallen auch die anikterischen und subikterischen Verlaufsformen. Bei akuter Hepatitis verlaufen etwa 5 % der Fälle anikterisch oder subikterisch mit einem Serum-Bilirubin $\leq 1,5$ mg % (s.S. 65).

Bei 13 von 22 Fällen anikterischer Hepatitis ist der erste Fe-Wert erhöht gefunden worden (s.S. 65), wobei die Hepatitiden z.T. mit anderen entzündlichen Krankheiten kombiniert gewesen sind. Dies weist auf einen gewissen Wert der Fe-Bestimmung als "Suchreaktion" für die anikterische Hepatitis hin.

Zusammenfassend darf gesagt werden, daß die Serum-Eisen-Bestimmung im Zusammenhang mit der Diagnosestellung wegen ihres Wertes als "Indikator" für Lebererkrankungen auch aus der Sicht dieser statistischen Untersuchung berechtigt erscheint.

Wie aus Teil B II hervorgeht, kann jedoch bei der Diagnose der Hepatitis aller Verlaufsformen zusätzlich zur Bestimmung

des Serum-Eisens die Bestimmung eines 2. Parameters, und zwar vorzugsweise der SGPT, angebracht sein. Bei Normalwerten des einen Parameters können nicht selten pathologisch erhöhte Werte des anderen festgestellt werden.

Findet sich ein erhöhter Serum-Eisen-Wert, so kann dies mit der o.a. Wahrscheinlichkeit als Hinweis auf eine Hepatitis gelten. Bei Fehlen einer Hypersiderämie ist eine Hepatitis nicht ausgeschlossen, und zusätzliche Bestimmung der Serum-Transaminasen erscheint angezeigt.

D. Zusammenfassung

1. An einem stationären Krankengut werden statistisch untersucht
 - a) Höhe und zeitlicher Verlauf von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen sowie die Häufigkeit der sogenannten anikterischen und subikterischen Verlaufsformen bei epidemischer und hämatogener Hepatitis an 228 Fällen.
 - b) die Höhe des Serum-Eisen-Erstwertes bei verschiedenen Erkrankungen an 2262 Fällen.
2. Bei Hepatitis steigen Mittelwerte der Serum-Transaminasen mit dem Serum-Eisen signifikant an. Die SGPT ist dabei 1,36 - 1,63 fach stärker erhöht als die SGOT. Im Einzelfall werden bei stark erhöhtem Serum-Eisen nicht selten nur geringe Serum-Transaminasen-Anstiege registriert und umgekehrt. Dem liegt häufig der nachstehend unter 3.-5. beschriebene Verlauf zugrunde.
3. Bei akuten und nicht akuten Hepatitiden können der Gipfel des Serum-Eisens und der Gipfel der SGOT bzw. SGPT zeitlich gegeneinander verschoben sein. Hinsichtlich der SGPT tritt dies in mindestens 1/3 der Fälle auf. Dabei liegt der Gipfel der SGOT bzw. der SGPT häufiger v o r dem Serum-Eisen-Gipfel als nach diesem. Liegt der Gipfel der SGPT vor dem Serum-Eisen-Maximum, so liegt der SGOT-Gipfel ebenfalls davor.
4. Akute und nicht akute Fälle weisen häufig unstetigen Verlauf mit mehreren Gipfeln von Serum-Eisen und -Transaminasen auf. Die Wiederanstiege sind dabei häufig zeitlich gegeneinander verschoben. In Einzelfällen zeigen bei hohem Serum-Eisen die Serum-Transaminasen Normalwerte.
5. Serum-Eisen und Serum-Transaminasen normalisieren sich bei akuten Hepatitiden nicht immer gleichzeitig. Gemessen an der Reihenfolge der Normalisierung sind SGPT- und Serum-Eisen-Bestimmung zur Feststellung abklingender akuter Hepatitiden gleich empfindlich.

6. Die Aussage eines SGPT-Wertes bei Hepatitis wird durch Bestimmung der SGOT im allgemeinen nicht erweitert. Wegen der Häufigkeit von zeitlich gegeneinander verschobenen Anstiegen des Serum-Eisens und der Serum-Transaminasen ist jedoch gleichzeitige Bestimmung von Serum-Eisen und Serum-Transaminasen angebracht. Bei Normalwerten des einen Parameters können nicht selten pathologisch erhöhte Werte des anderen festgestellt und Irrtümer hinsichtlich der Diagnose und Abheilung einer Hepatitis vermieden werden.
7. Bei erhöhtem Serum-Eisen-Erstwert in der Klinik ist beim Mann in etwa 30 % der Fälle, bei der Frau in etwa 19 % mit einer Erkrankung der Leber zu rechnen. In 13,6 % der Fälle beim Mann und in 12,6 % bei der Frau liegt eine Hepatitis vor.
8. Etwa 5 % der akuten Hepatitiden verlaufen anikterisch oder subikterisch mit einem Serum-Bilirubin $\leq 1,5$ mg %. Unter den klinisch eingewiesenen Hepatitiden aller Verlaufsformen, einschließlich hepatitischer Schübe bei Leberzirrhosen, beträgt der Anteil anikterischer und subikterischer Formen etwa 10 %.

E. Literatur

- (1) Adler, A.: Der sogenannte katarrhalische Ikterus: eine hepatocelluläre oder cholangene Lebererkrankung? Verh.Dtsch. Ges.inn.Med.44, 389(1932).
- (2) Aschoff, L.: Die Erkrankungen der steinfreien Gallenwege. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.44, 261(1932).
- (3) Axenfeld, H. und K.Braß: Über das postikterische Stadium, rezidivierende, chronische und anikterische Verlaufsformen der Hepatitis epidemica. Frankfurt.Zschr.Path.59, 281(1948).
- (4) Beckmann, K.: Die Krankheiten der Leber und Gallenwege; im Hb.d.inneren Medizin; Hrsg.G.v.Bergmann, W.Frey u.H.Schwiegk, 4.Aufl., Bd.III/2, S.704-790 (Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953).
- (5) Begemann, H. und H.G.Harwerth: Praktische Hämatologie (Thieme, Stuttgart 1961).
- (6) Benda, L., H.Engelhardt und E.Rissel: Zur klinischen Bedeutung des Serumeisens für die Differentialdiagnose bei Leber- und Gallenwegserkrankungen. Wien.klin.Wschr.67, 804(1955).
- (7) Benda, L. und E.Rissel: Zur Frage des Eisenstoffwechsels bei den akuten Leberparenchymerkrankungen. Wien.klin.Wschr.61, 816(1949).
- (8) Bennhold, H.: Störungen von Transportvorgängen als Ursachen von Krankheiten und von Krankheitssymptomen. Klin.Wschr.38, 345(1960).
- (9) Bieling, R. und O.Gsell: Die Viruskrankheiten des Menschen; 5.Aufl.(Barth, Leipzig 1962).
- (10) Bigger, J.W.: Jaundice in Syphilitics under Treatment. Possible Transmission of a Virus. Lancet 1943/I, 457.
- (11) Böhmig, H.J., H.D.Hiersche und R.de Rosa: Der Einfluß akuter kreislaufbedingter Nekrosen auf die Transaminasen. Virchows Arch.path.Anat.334, 489(1961).
- (12) Bowie, E.J.W., Tauxe, W.N., Sjöberg, W.E. and M.Y.Yamaguchi: Daily variation in the concentration of iron in serum. Amer. J.Clin.Path.40, 491(1963).
- (13) Brochner-Mortensen, K.: Iron content of the serum in lesions of the liver and bile passages. Acta med.Scand.112, 277(1942).
- (14) Broicher, H.: Die Virushepatitis; Beobachtungen am Krankengut der Medizinischen Klinik von 1935-1957. Dtsch.Zschr. Verdauungskrrh.20, 1(1960).
- (15) Broicher, H., Graeber, U. und J.Lange: Die Differentialdiagnose des Ikterus in fermentchemischer Sicht. Med.Welt (1961) 2619.

- (16) Brüscke, G.: Der Eisenstoffwechsel bei Lebererkrankungen. Dtsch. Gesd. wes. 17, 547 (1962).
- (17) Brugsch, T. und J. Schürer: Über gutartige epidemische Gelbsucht. Berliner Klin. Wschr. 56, 601 (1919).
- (18) Büchmann, P.: Eisenresorption und Klinik. Erg. inn. Med. 64, 505 (1944).
- (19) Chinsky, M. and S. Sherry: Serum transaminase as a diagnostic aid. Arch. Int. Med., Chicago, 99, 556 (1957).
- (20) Chinsky, M., Shmagranoff, G. L. and S. Sherry: Serum Transaminase activity: Observations in a large group of patients. J. Laborat. Clin. Med., St. Louis, 47, 108 (1956).
- (21) Cohen, P. P. and G. L. Hekhuis: Rate of transamination in normal tissues. J. Biol. Chem., Baltimore, 140, 711 (1941).
- (22) Cossel, L.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an den Lebersinusoiden bei Virushepatitis. Klin. Wschr. 37, 1263 (1959).
- (23) Dan, S., Bobory, J. und I. Devenyi: Über die Bedeutung von Enzym-Untersuchungen bei Krankheiten der Leber. Acta hepatosplen., Stuttgart, 10, 50 (1963).
- (24) Delkeskamp, A., Schmidt, E. und F. W. Schmidt: Fermentaktivitäts-Bestimmungen in der Diagnostik der anikterischen Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 84, 188 (1959).
- (25) Dittrich, H., Puffer, E. und E. Seifert: Über die Bedeutung des Kauffmann-Wollheimschen Wasserversuchs bei Lebererkrankungen unter besonderer Berücksichtigung biotischer Untersuchungen. Münch. med. Wschr. 102, 1152 (1960).
- (26) Domenici, T. J.: Hepatitis without jaundice and without hepatomegaly. N. England J. Med. 240, 88 (1949).
- (27) Dubach, U. C.: Die Glutaminsäure-Oxalacetat-Transaminase in ihrer diagnostischen Bedeutung. Zschr. klin. Med. 154, 593 (1957); cit. Acta hepatosplen., Stuttgart, 10, 234 (1963).
- (28) Dubs, P.: Das Serumeisen in der Differentialdiagnose des Icterus. Schweiz. med. Wschr. 82, 73 (1952).
- (29) Dull, H. B., Doege, T. C. and J. W. Mosley: An outbreak of infectious hepatitis associated with a school cafeteria. South. Med. J. 56, 475 (1963); cit. Congr. Zbl. inn. Med. 256, 280 (1964).
- (30) Eisenstein, A. B., Aach, R. D., Jacobsohn, W. and A. Goldman: An epidemic of infectious hepatitis in a general hospital. Probable transmission by contaminated orange juice. J. Amer. Med. Ass. 185, 171 (1963).
- (31) Eppinger, H.: Die Leberkrankheiten (Springer, Wien 1937).
- (32) Eymer, K. P.: Zur Klinik anikterisch verlaufender Leberkrankheiten. Münch. med. Wschr. 104, 906 (1962).
- (33) Findlay, G. M. and N. H. Martin: Jaundice following Yellow-Fever Immunisation. Lancet 1943/I, 678.
- (34) Fleisher, G. A. and K. G. Wakim: Presence of two glutamic-oxalacetic transaminases in serum of dogs following acute injury of the liver. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y., 106, 283 (1961).

- (35) Fowler, W.M. Jr., Chowdhury, S.R., Pearson, C.M., Gardner, G. and R. Bratton: Changes in serum enzyme levels after exercise in trained and untrained subjects. *J. Appl. Physiol.* 17, 943 (1962).
- (36) Fuhrmann, K.: Bedeutung und Aufgaben der Enzymologie in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Med. Klin.* 57, 2045 (1962).
- (37) Gardner, H.T.: A note on the history of epidemic viral hepatitis in Germany. *Amer. J. Med.* 8, 561 (1950).
- (38) Gerlach, U.: Ergebnisse von Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum bei inneren Krankheiten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 207, 510 (1961).
- (39) Gisinger, E.: Serumeisen und -kupfer bei Leberkrankheiten. *Wien. klin. Wschr.* 74, 304 (1962).
- (40) Göggel, K.H.: Über die Fermentdiagnostik und ihre klinische Bedeutung. *Med. Klin.* 53, 933 (1958).
- (41) Goldberg, D.M. and D.R. Campbell: Biochemical investigation of outbreak of infectious hepatitis in a closed community. *Brit. Med. J.* II, 1435 (1962).
- (42) Greif, S.: Serumeisenbestimmungen im Verlaufe der akuten Hepatitis. *Wien. klin. Wschr.* 62, 933 (1950).
- (43) Grumbach, A. und W. Kikuth: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger; Bd. II (Thieme, Stuttgart 1958).
- (44) Gsell, O.: Klinische Charakteristika und Einteilung der Viruskrankheiten. *Münch. med. Wschr.* 104, 1661 (1962).
- (45) Gutzeit, K.: Icterus infectiosus. *Münch. med. Wschr.* 89, 161 (1942).
- (46) Heepe, F., Lambrecht, E. und J. Moderegger: Über die Häufigkeit abortiver Verlaufsformen der epidemischen Hepatitis. *Klin. Wschr.* 32, 1039 (1954).
- (47) Heilmeyer, L. und H. Begemann: Blut und Blutkrankheiten; im Lehrbuch d. Inneren Medizin, Hrsg. L. Heilmeyer, S. 351-420 (Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955).
- (48) Heilmeyer, L., Keiderling, W. und G. Stüwe: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen (Fischer, Jena 1941).
- (49) Heilmeyer, L. und K. Plötner: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit (Fischer, Jena 1937).
- (50) Heilmeyer, L. und F. Wöhler: Zum Eisenstoffwechsel bei Hämochromatose. 5. Kongr. Europ. Ges. Hämatol., Freiburg 1955, S. 143. (Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956).
- (51) Hemmeler, G.: Serumeisen und Leber. *Klin. Wschr.* 18, 1245 (1939).
- (52) Hemmeler, G.: Le fer sérique dans les ictères parenchymateux et par rétention. *Schweiz. med. Wschr.* 24, 1056 (1943).
- (53) Hemmeler, G.: Le métabolisme du fer dans l'atteinte hépatique; in Eisenstoffwechsel, Hrsg. W. Keiderling, S. 197-203 (Thieme, Stuttgart 1959).

- (54) Hennig, A.: Über epidemischen Ikterus. Slg.klin.Vortr. 8, 77 N.F.1890.
- (55) Hess, B. und R.Raftopoulos: Über die Äpfelsäuredehydrogenase im menschlichen Serum, im Liquor cerebrospinalis und anderen Körperflüssigkeiten. Dtsch.Arch.klin.Med. 204, 97 (1957).
- (56) Higoumenakis, C.G.: Diagnostisch wichtige Veränderungen an der Eisenbindungskapazität des Serums bei verschiedenen Krankheitsbildern; med.Diss. (Freiburg i.Br.1961).
- (57) Hörder, M.H. und J.Weinreich: Blutchemische Befunde bei Leberparenchymerkrankungen und extrahepatischem Verschluss. Dtsch.med.Wschr. 89, 2071 (1964).
- (58) v.Hoesslin: Zum Vorkommen der epidemischen Hepatitis. Dtsch.med.Wschr. 67, 1060 (1941).
- (59) Hoffmann, G., Reissner, I. und W.Keiderling: Über eine neue Methode der Bestimmung der Eisenbindungskapazität und ihre klinische Verwendbarkeit. Proc. 8th Congr.Europ.Soc.Haematol., Wien 1961, S.242 (Karger, Basel/New York 1962).
- (60) Holzer, E.: Die enzymatische Diagnostik im Serum. Med. Klin. 58, 172 (1963).
- (61) Hübener, E.: Über die Weil'sche Krankheit. Erg.inn.Med. 15, 1 (1917).
- (62) Jacob, W.: Infektionsweg und Diagnose der Virushepatitis. Internist 3, 1 (1962).
- (63) Jasinski, B. und O.Roth: Larvierte Eisenmangelkrankheit. (Schwabe, Basel 1954).
- (64) Kämmerer, H.: Über Ikterus epidemicus (Hepatitis epidemica) und Ikterus simplex. Med.Welt 16, 792 (1942).
- (65) Kalk, H. und E.Wildhirt: Probleme der chronischen Hepatitis. Internist 1, 141 (1960).
- (66) Kautzsch, E.: Funktionstypen des Eisenstoffwechsels. Aerztl.Forsch., Wörishofen, 13, 1 (1959).
- (67) Keiderling, W., Lee, M. und H.A.E.Schmidt: Radioeisenstudien über den intermediären Eisenumsatz bei Hepatitis und experimenteller Leberschädigung. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 63, 340 (1957).
- (68) Keiderling, W., Lee, M. und H.A.E.Schmidt: Radioeisenstudien über Veränderungen des Eisenstoffwechsels nach experimenteller Leberschädigung. Klin.Wschr. 36, 628 (1958).
- (69) Keiderling, W., Lee, M. und H.A.E.Schmidt: Eisenstoffwechselstudien bei Leberzellschädigung. Radioakt.Isotope in Klin. Forsch., Bd.III, S.182 (Urban u.Schwarzenberg, München-Berlin 1958).
- (70) Keiderling, W. und H.Scharpf: Über die klinische Bedeutung der Serumkupfer- und Serumeisen-Bestimmung bei Erkrankungen des Leberparenchyms und der Gallenwege. Aerztl.Forsch., Wörishofen, 6, 115 (1952).
- (71) Keiderling, W. und H.A.E.Schmidt: Die infektiöse und neoplastische Eisenstoffwechselstörung; in Eisenstoffwechsel, Hrsg.W.Keiderling, S.155-163 (Thieme, Stuttgart 1959).

- (72) Keiderling, W., Wöhler, F. und H. Altmeyer: Zur Physiologie und Pathologie des Speichereisens. 2. Mitteilung. Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig, 223, 375 (1954).
- (73) Kipping, H. und H. Schmoldt: Die Bedeutung des Eisens bei Lebererkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. 198, 434 (1951).
- (74) Klein, H.G.: Routinemäßige Fermentdiagnostik. Wien. med. Wschr. 109, 179 (1959).
- (75) Kühn, H.A.: Krankheiten der Verdauungsorgane; im Lehrbuch d. Inneren Medizin, Hrsg. L. Heilmeyer, S. 700-827 (Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955).
- (76) Küster, F.W.: Logarithmische Rechentafeln; 84.-93. Aufl. (de Gruyter, Berlin 1962).
- (77) Kutschera, W.: Klinischer Beitrag zur Entstehung der Hyperfermentämie. Wien. klin. Wschr. 72, 645 (1960).
- (78) La Due, J.S., Wroblewski, F. and A. Karmen: Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. Science 120, 497 (1954).
- (79) Lange, J.: Eisen, Kupfer und Eiweiß am Beispiel der Leberkrankheiten; mit besonderer Berücksichtigung der Hämochromatose und der hepatocerebralen Degeneration (Thieme, Stuttgart 1958).
- (80) Laurell, C.B.: Studies on the transportation and metabolism of iron in the body. Acta physiol. Scand. 14, Suppl. 46 (1947).
- (81) Leipold, H., Wüst, H. und H. Schön: Bedeutung und Grenzen der quantitativen Fermentdiagnostik im Serum. Dtsch. med. Wschr. 86, 1341 (1961).
- (82) Lindner, H.: Transaminaseaktivität im Serum bei Patienten mit Lebercirrhose. Med. Klin. 57, 1969 (1962).
- (83) Maitre, P., Giraud, A., Colette, J., Quaglino, B. et V. Fort: L'hépatite infectieuse. I.-Etude des variations des transaminasémies glutamique-oxalacétique (T.G.O.) et glutamique-pyruvique (T.G.P.). A propos de 155 observations. Sem. hôp. Paris 38, 2790 (1962).
- (84) Mandl, W.: Das Verhalten der Transaminase-Tests bei Gallengangsverschlüssen und ihr Wert zur Kontrolle des Operationserfolges. Wien. med. Wschr. 112, 500 (1962).
- (85) Manning, R.T. and M.H. Delp: Serum enzymes in intra-abdominal disorders. Amer. J. Med. Sc. 242, 756 (1961).
- (86) Markoff, N.G.: Leberbiopsie und Hepatogramm. Verh. Dtsch. Ges. Verdauungskrrh. 15, 181 (1950).
- (87) Martini, G.A.: Differentialdiagnose des Ikterus. Internist 1, 135 (1960).
- (88) Massarrat, S.: Tagesschwankungen der Enzymaktivitäten der Glutamat-oxalacetat-, Glutamat-pyruvat-Transaminasen und Lactatdehydrogenase im Serum bei Leberkranken und Gesunden. Klin. Wschr. 42, 91 (1964).
- (89) Matassarini, B.M. and M.H. Delp: The relation of serum iron to hepatocellular damage. Amer. J. Med. Sc. 224, 622 (1952).

- (90) Mazur, A. and E. Shorr: A quantitative immunochemical study of ferritin and its relation to the hepatic vasodepressor material. J. Biol. Chem. 182, 607 (1950).
- (91) Meythaler, F.: Zur Pathophysiologie des Ikterus. Klin. Wschr. 21, 681 (1942).
- (92) Müller, R.: Aufzeichnungen über eine Hepatitisepidemie. Münch. med. Wschr. 104, 1760 (1962).
- (93) Minkowski, O.: Zur Pathogenese des Icterus. Zschr. klin. Med. 55, 34 (1904).
- (94) Mossberg, S.M., Bloom, A., Berkowitz, J. and G. Ross: Serum enzyme activities following morphine. Arch. Int. Med., Chicago, 109, 429 (1962).
- (95) Mossberg, S.M. and G. Ross: High serum transaminase activity associated with extrahepatic biliary disease. Gastroenterology, Baltimore 45, 345 (1963).
- (96) Naunyn, B.: Grenzgeb. 31, 537 (1919); cit. in Eppinger, H.: Die Leberkrankheiten, S. 271 (Springer, Wien 1937).
- (97) Otto, P., Schmidt, E. und F.W. Schmidt: Enzymspiegel im Serum bei körperlicher Arbeit und ambulanten Patienten. Klin. Wschr. 42, 75 (1964).
- (98) Overkamp, H.: Über den Eisenstoffwechsel bei Virushepatitis. Münch. med. Wschr. 102, 1325 (1960).
- (99) Peterson, R.E.: Serum iron in acute hepatitis. J. Laborat. Clin. Med., S. Louis, 39, 255 (1952).
- (100) Pietschmann, H., Puxkandl, H. und F. Reinhardt: Veränderungen der SGOT nach Hypoxietesten. Wien. Zschr. inn. Med. 43, 118 (1962).
- (101) Plötner, K.: Hämoglobin-Stoffwechsel, Eisen, Kupfer; in Hb. d. gesamten Hämatologie, Hrsg. L. Heilmeyer u. A. Hittmair, vol. II/2, 1. Halbbd., S. 389-408 (Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin 1959).
- (102) Popper, H. und F. Schaffner: Die Leber. Struktur und Funktion; (Thieme, Stuttgart 1961).
- (103) Propert, S.A.: Hepatitis after prophylactic serum. Brit. Med. J. II, 677 (1938).
- (104) Rechenberger, J. und G. Hevelke: Tagesrhythmik des Serum-eisens und Leberfunktion. Dtsch. Zschr. Verdauungskrrh. 15, 12 (1955).
- (105) Reissmann, K.R., Christianson, J.F., Boley, J.O. and C.F. Kittle: The relation of serum iron changes, hepatic function, and histologic findings in experimental hepatic injuries of various etiologies. Surgery, S. Louis, 37, 738 (1955).
- (106) Reissmann, K.R. and M.R. Dietrich: On the presence of ferritin in the peripheral blood of patients with hepatocellular disease. J. clin. Invest. 35, 588 (1956).
- (107) Richter, P.: Verhalten von Ferritin und Hämosiderin bei Beeinflussung der Eisenresorption durch Magensaft und Galle von Patienten mit Hämochromatose, Hepatitis und Lebercirrhose; med. Diss. (Freiburg i. Br. 1960).

- (108) Richterich, R.: Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten. Schweiz.med.Wschr.93, 1363(1963).
- (109) Rightsel, W.A., Keltsch, R.A., Taylor, A.R., Boggs, J.D. and I.W.McLean ; Boggs, J.D., Capps, R.B., Weiss, C.F. and I.W.McLean: Status report on tissue-culture cultivated hepatitis virus. J.Amer.Med.Ass.177, 671(1961).
- (110) Rindge, M.E., Mason, J.O. and W.R.Elsea: Infectious hepatitis. Report of an outbreak in a small Connecticut School due to water-borne transmission. J.Amer.Med.Ass.180, 33(1962).
- (111) Ritzerfeld, W. und B.Brinkmann: Über eine Hepatitis-Epidemie in einer abgeschlossenen Landpraxis. Med.Welt 1961, 2220.
- (112) Roemer, G.B.: Zur Frage der Inkubationszeit bei der Begutachtung von Berufserkrankungen an Hepatitis. Dtsch.med.Wschr.88, 2081(1963).
- (113) Roholm, K., Krarup, B. und P.Iversen: Aspirationsbiopsie der Leber. Erg.inn.Med.61, 635(1942).
- (114) Rokitansky, C.: Lehrbuch der Pathologischen Anatomie; 3.Aufl., Bd.3, S.269 (Braumüller, Wien 1861).
- (115) Ruge, H.: Zehn Jahre Gelbsucht in der Marine (1919-1929), Beobachtungen an 2500 Fällen. Erg.inn.Med.41, 1(1931).
- (116) Schäfer, K.H.: Regulation des Eisenstoffwechsels; in Eisenstoffwechsel, Hrsg.W.Keiderling, S.147-153(Thieme, Stuttgart 1959).
- (117) Schittenhelm, A.: Über den sogenannten Icterus catarrhalis. Berliner Klin.Wschr.58, 1052(1921).
- (118) Schlang, H.A. and C.A.Kirkpatrick: The effect of physical exercise on serum transaminase. Amer.J.med.Sc.242, 338(1961).
- (119) Schmid, M.: Zur histologischen Diagnose und Differentialdiagnose der Virushepatitis und ihrer besonderen Verlaufsformen mit der Nadelbiopsie. Schweiz.med.Wschr.89, 830(1959).
- (120) Schmidt, E., Schmidt, F.W. und E.Wildhirt: Ferment-Aktivitäts-Bestimmungen in der menschlichen Leber. VI. Mitteilung. Klin.Wschr.37, 1221(1959).
- (121) Schmolke, M.: Untersuchungen über den Eisenumsatz bei Hepatitis mit Hilfe von Radioeisen und Radiochrom; med.Diss. (Freiburg i.Br.1962).
- (122) Schön, H.: Grundlagen und klinische Bedeutung der modernen Enzymdiagnostik. Dtsch.Zschr.Verdaunungskrh.22, 1(1962).
- (123) Schön, H., Englisch, B. und H.Wüst: Serumfermentuntersuchungen bei einer Hepatitisepidemie. Dtsch.med.Wschr.85, 265(1960).
- (124) Schön, H. und H.Wüst: Untersuchungen über eine Hepatitis-epidemie. Dtsch.med.Wschr.86, 281(1961).
- (125) Schonlau, F.: Über das Vorkommen von Ferritin im Serum; med.Diss.(Freiburg i.Br.1959).
- (126) Schreier, K. und I.Khodabakhsh: Hepatitis epidemica im

- Kindesalter. Erfahrungen bei 850 Fällen. Dtsch.med.Wschr.88, 1037(1963).
- (127) Seligson,D.: Serum iron and transaminase in the differential diagnosis of jaundice. Med.Clin.North America 41, 1631(1957).
- (128) Siegmund,H.: Die pathologische Anatomie der Hepatitis epidemica. Klin.Wschr.25,833(1947).
- (129) Sitzmann,F.C.: Fermentaktivitätsbestimmungen im Serum bei Erkrankungen im Kindesalter. Med.Klin.58,201 und 241(1963).
- (130) Skouge,E.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen(Dybwad in Komm.,Oslo 1939).
- (131) Solotowoc-Kostomarowa,M.J. und L.R.Noždruchina: Serum-eisenschwankungen bei Kranken mit akutem Myokardinfarkt. Ter. Arh.33,42(1961).
- (132) Stich,W.: Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten. Internist 3,15(1962).
- (133) Störmer,A.: Infektionskrankheiten im Lichte der Kriegserfahrungen. Med.Klin.51,305(1946).
- (134) Stone,M.L.,Lending,M.,Slobody,L.B.,Salzman,M. and J. Western: Glutamic oxalacetic transaminase and lactic dehydrogenase in pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynec.83,1342(1962).
- (135) Takasugi,T.: Diagnosis of the liver diseases. Jap.J.Med. 1,1(1962); cit.Kongr.zbl.inn.Med.255,274(1964).
- (136) Takasugi,T.,Shiraishi,T.,Sugime,Y.,Miyazaki,T.,Kurokawa,T.,Shibata,Y. and T.Yamaguchi: Experimental and clinical studies on the appearance of ferritin in the blood and its mechanism in liver injury. J.Jap.Soc.Int.Med.50,920(1961).
- (137) Theuer,D.: Serumtransaminasen und Leberhistologie. Dtsch.Gesd.wes.18,2230(1963).
- (138) Trutschel,W.: Über die anikterische Hepatitis. Aerztl. Wschr.9,649(1954).
- (139) United States Department of Health,Education and Welfare, U.S.Public Health Service Morbidity and Mortality Weekly Report, No.5(Feb.10)1957 and No.26(July 7)1961; cit. bei Rightsel, W.A. und Mitarb. : J.Amer.Med.Ass.177,671(1961).
- (140) Vannotti,A. und B.Blanc: Comportement de la transferrine dans l'hémochromatose et dans la lésion hépatique. Schweiz. med.Wschr.93,1189(1963).
- (141) Vannotti,A. und A.Delachaux: Der Eisenstoffwechsel und seine klinische Bedeutung (Schwabe,Basel 1942).
- (142) Vetter,K. und H.G.Heinrich: Diagnostik von akuten und chronischen Lebererkrankungen mit Fermentbestimmungen im Serum. Zschr.inn.Med.15,795(1960).
- (143) Virchow,R.: Über das Vorkommen und den Nachweis des hepatogenen,insbesondere des katarrhalischen Icterus. Virchows Arch.path.Anat.32,117(1865).
- (144) Voegt,H.: Zur Aetiologie der Hepatitis epidemica. Münch. med.Wschr.89,76(1942).

- (145) Voegt,H.: Pathologische Anatomie der Hepatitis contagiosa. Klin.Wschr.22,319(1943).
- (146) Voegt,H.: Zur pathologischen Anatomie der Hepatitis contagiosa. Verh.Ges.Verdaunungskrrh.15,54(1950).
- (147) Warburg,O. und H.A.Krebs: Über locker gebundenes Kupfer und Eisen im Blutserum. Biochem.Zschr.190,143(1927).
- (148) Wildhirt,E.: Fermentstoffwechsel der Leber. Wien.klin. Wschr.74,162(1962).
- (149) Wissenschaftliche Tabellen der J.R.Geigy A.G.,Basel; 5.Aufl.(Basel 1955).
- (150) Wroblewski,F.,Jervis,G. and J.S.LaDue: The diagnostic, prognostic and epidemiologic significance of serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGO-T) alterations in acute hepatitis. Ann.int.Med.45,782(1956).
- (151) Wroblewski,F. and J.S.LaDue: Serum glutamic pyruvic transaminase (SGP-T) in hepatic disease: a preliminary report. Ann.int.Med.45,801(1956).
- (152) Wüst,H. und H.Schön: Untersuchungen über die Organ- und Krankheitsspezifität von Fermentaktivitäten im Serum. Verh. Dtsch.Ges.inn.Med.67,347(1962).
- (153) Wuhrmann,F. und B.Jasinski: Untersuchungen über die Bindung des Eisens an das Serumglobulin β_1 mit Hilfe des Radioeisens ^{59}Fe und dessen klinische Bedeutung. Schweiz.med.Wschr.83,661(1953).
- (154) Wuhrmann,F. und B.Jasinski: Zur klinischen Bedeutung der Eiweiß-Eisen-Stoffwechselbeziehungen. Klin.Wschr.33,97(1955).
- (155) Zimmerman,H.J. and L.J.Thomas: Anicteric hepatitis: a report of nine sporadic cases. J.Amer.Med.Ass.216,545(1948).

F. Anhang

Zu S. 32 :

An Hand der Rubrik VII/1 der damaligen Diagnosenkartei des Archivs werden die Rechnungsjahre 1959 und 1960, d.h. der Zeitraum vom 1.4.1959 - 31.3.1961 bearbeitet.

Dabei umfaßt die Ziffer VII "Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und des Pankreas", die Ziffer 1 "Hepatitis epidemica, Ikterus catarrhalis", worunter auch Serum-Hepatitisen eingeschlossen sind.

Das Material besteht vorwiegend aus Krankenblättern und aus wenigen Gutachten.

Da von manchen Patienten Krankenblätter aus mehreren Behandlungsperioden vorliegen, ist die Gesamtzahl der bearbeiteten Krankenblätter größer als die Zahl der Patienten.

Ausgeschlossen von der Auswertung werden :

- a) Fälle, die weder Hepatitis noch einen hepatitischen Schub bei Leberzirrhose oder entsprechenden Verdacht zeigen; und der Zustand nach Hepatitis.
- b) Fälle von Hepatitis oder hepatitischem Schub, in deren Verlauf keine Untersuchungen von Serum-Eisen oder Serum-Transaminasen erfolgt sind.

Zu S. 34 :

Im einzelnen handelt es sich bei den nicht akuten Formen um folgende Fälle :

		Fall-Nr.
		Diagnose
	rein klinisch	klinisch und histologisch
aa) subakute Formen		1,26 A, 28, 30 98, 103, 121, 125 171, 187, 206, 218
bb) chronische Formen	29, 109, 132 133, 163, 189 198, 216, 229	19, 23, 26 B 62 A, 62 B, 88 105, 111, 112 126, 135, 139 140, 155, 157 158, 161, 190 191, 203, 220 232, 235, 239
cc) Zirrhose-Formen mit hepatitischem Schub	96, 129, 130 169, 230	13, 100/II, 107 124, 128, 134, 150, 152, 162

Zu S. 46 :

In der nachstehenden Übersicht werden folgende Symbole verwendet:

Summe aller Einzelwerte	$S(x)$
Gesamtzahl	N
Arithmetischer Mittelwert	$\bar{x}$
Summe aller ins Quadrat erhobenen Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert	$S(x-\bar{x})^2$

Aufgewertete Ziffern sind unterstrichen, abgewertete Ziffern durch einen darüber gesetzten Punkt gekennzeichnet (149)

Zur Relation zwischen Höhe des Serum-Eisens und Höhe der
Serum-Transaminasen bei Hepatitis

Mittelwertsübersicht

Fe $\leq$ 80 $\gamma\%$

Fe 81 - 120 $\gamma\%$

	SGOT	SGPT	SGOT	SGPT
S(x)	1766	1509	2742	3363
N	16	16	45	44
$\bar{x}$ [WE]	110,3 $\dot{7}$	94,3 $\dot{1}$	60,9 $\dot{3}$	76,4 $\dot{3}$

Fe 121 - 160 $\gamma\%$

Fe 161 - 200 $\gamma\%$

	SGOT	SGPT	SGOT	SGPT
S(x)	10 496	12 395	12 200	16 773
N	71	71	60	59
$\bar{x}$ [WE]	147,83	174,5 $\underline{8}$	203,3 $\dot{3}$	284,2 $\underline{9}$

Fe 201 - 240 $\gamma\%$

Fe 241 - 280 $\gamma\%$

	SGOT	SGPT	SGOT	SGPT
S(x)	23 087	28 346	11 845	15 354
N	54	53	34	34
$\bar{x}$ [WE]	427,5 $\underline{4}$	534,83	348,3 $\dot{8}$	451,5 $\underline{9}$

Fe $\geq$ 281 $\gamma\%$

	SGOT	SGPT
S(x)	7035	9592
N	12	12
$\bar{x}$ [WE]	586,25	799,3 $\dot{3}$

Prüfung der Signifikanz der Differenz der Mittelwerte bei

81 - 120 γ % und bei 161 - 200 γ % Fe

Es wird die t-Verteilung von GOSSET ("STUDENT") benutzt (76, 149).

a) Für SGOT

Bei 161 - 200 γ % Fe ist

$$m_1 = \bar{x} = 203$$

$$N_1 = 60$$

$$\sum \Delta_1^2 = S(x - \bar{x})^2 = 4\ 142\ 828$$

Bei 81 - 120 γ % Fe ist

$$m_2 = \bar{x} = 60,9$$

$$N_2 = 45$$

$$\sum \Delta_2^2 = S(x - \bar{x})^2 = 100\ 854,85$$

Aus

$$\sigma^2 = \frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \cdot (\sum \Delta_1^2 + \sum \Delta_2^2) \text{ errechnet sich die}$$

Standard-Abweichung der Mittelwertsdifferenz

$$\sigma = \pm 203,0$$

$$\text{Aus } t = \frac{m_1 - m_2}{\sigma} \cdot \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}} \text{ ergibt sich die}$$

Abweichung $t = 3,550$

$$\text{Freiheitsgrad } n = N_1 + N_2 - 2 = 103$$

Dazugehörige Wahrscheinlichkeit $P < 0,001$

d.h. die Differenz der Mittelwerte ist signifikant.

b) Für SGPT

Bei 161 - 200 γ % Fe ist

$$m_1 = \bar{x} = 284$$

$$N_1 = 59$$

$$\sum \Delta_1^2 = S(x - \bar{x})^2 = 11\ 111\ 355$$

Bei 81 - 120 γ % Fe ist

$$m_2 = \bar{x} = 76,4$$

$$N_2 = 44$$

$$\sum \Delta_2^2 = S(x - \bar{x})^2 = 211\ 336,84$$

$$\sigma = \pm 334,8$$

$$t = 3,113$$

$$\text{Freiheitsgrad } n = 101$$

Dazugehörige Wahrscheinlichkeit $P < 0,01$

d.h. die Differenz der Mittelwerte ist signifikant.

Prüfung der Signifikanz der Differenz der Mittelwerte bei
161 - 200 γ % und bei ≥ 281 γ % Fe

t-Verteilung nach GOSSET

a) Für SGOT

Bei 161 - 200 γ % Fe ist

$$m_1 = \bar{x} = 20\dot{3}$$

$$N_1 = 60$$

$$\sum_{\Delta_1}^2 S(x-\bar{x})^2 = 4\ 142\ 828$$

Bei ≥ 281 γ % Fe ist

$$m_3 = \bar{x} = 58\dot{6}$$

$$N_3 = 12$$

$$\sum_{\Delta_3}^2 S(x-\bar{x})^2 = 2\ 000\ 907$$

$$s = \pm 296,3$$

$$t = 4,088$$

Freiheitsgrad $n = 70$

Dazugehörige Wahrscheinlichkeit $P < 0,001$

d.h. die Differenz der Mittelwerte ist signifikant.

b) Für SGPT

Bei 161 - 200 γ % Fe ist

$$m_1 = \bar{x} = 28\dot{4}$$

$$N_1 = 59$$

$$\sum_{\Delta_1}^2 S(x-\bar{x})^2 = 11\ 111\ 355$$

Bei ≥ 281 γ % Fe ist

$$m_3 = \bar{x} = 79\dot{9}$$

$$N_3 = 12$$

$$\sum_{\Delta_3}^2 S(x-\bar{x})^2 = 5\ 359\ 980$$

$$s = \pm 488,5$$

$$t = 3,329$$

Freiheitsgrad $n = 69$

Dazugehörige Wahrscheinlichkeit $P < 0,01$

d.h. die Differenz der Mittelwerte ist signifikant.

Zu den Seiten 46 u. 67 :

Umrechnung der Transaminasen-Aktivitäten von
Wroblewski-Einheiten in Internationale Einheiten

Die ursprünglich in Wroblewski-Einheiten (WE) angegebenen Aktivitäten für SGOT und SGPT werden in Internationale Einheiten (IE) umgerechnet. (1 WE = 0,482 IE)

Die Transaminasen-Erhöhung wird als Vielfaches f des maximalen Normalwertes (für SGOT 20 IE, für SGPT 17 IE) berechnet.

			SGOT	SGPT
Fe ≤ 80	%	WE	110,37	94,31
		IE	53,2	45,4
		f	2,66	2,67
Fe 81-120	%	WE	60,93	76,43
		IE	29,37	36,8
		f	1,2	2,16
Fe 121-160	%	WE	147,83	174,58
		IE	71,25	84,1
		f	3,6	4,94
Fe 161-200	%	WE	203,33	284,29
		IE	98,0	137,0
		f	4,9	8,06
Fe 201-240	%	WE	427,54	534,83
		IE	206,1	257,8
		f	10,3	15,75
Fe 241-280	%	WE	348,38	451,59
		IE	167,9	217,7
		f	8,4	12,8
Fe ≥ 281	%	WE	586,25	799,33
		IE	282,6	385,3
		f	14,7	22,7

Zu S. 48 :

Den 41 Fällen, die zur Frage der "Zeitlichen Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGOT bei Hepatitis"ausgewertet werden können, entsprechen folgende Fall-Nrn. :

Typ	Fall-zahl	Fall-Nr.
a1	1	159
a2	8	1, 63, 93, 115, 175, 195, 200, 237
a3	-	
bo	23	8, 15, 16, 18, 35, 39, 40, 46, 51, 77, 90, 101, 105, 108, 120, 122, 130, 138, 153, 156, 178, 225, 234
b1	4	3 B, 21, 33, 161
co	-	
c1	5	4, 26, 37, 186, 201

Dabei handelt es sich um nicht akute Fälle bei den Fall-Nrn. 1, 26, 105, 108, 130, 161.

Zu S. 51 :

Den 33 Fällen, die zur Frage der "Zeitlichen Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGPT bei Hepatitis"ausgewertet werden können, entsprechen folgende Fall-Nrn. :

Typ	Fall-zahl	Fall-Nr.
a1	-	
a2	5	1, 93, 115, 175, 200
a3	-	
bo	22	8, 15, 16, 33, 35, 39, 40, 46, 51, 90, 101, 105, 108, 120, 122, 130, 138, 153, 161, 178, 225, 234
b1	1	156
co	-	
c1	5	4, 26, 37, 186, 201

Dabei handelt es sich um nicht akute Fälle bei den Fall-Nrn. 1, 26, 105, 108, 130, 161.

Zu S. 54 :

Vergleich der hinsichtlich der SGOT und hinsichtlich der SGPT
ausgewerteten Fälle

Sämtliche Fälle, die für die zeitliche Relation zwischen Gipfel des Serum-Eisens und Gipfel der SGPT ausgewertet werden können, treten bereits in der analogen Untersuchung über die SGOT auf. Die Untersuchung hinsichtlich der SGPT bringt keinen Zuwachs, sondern eine Verminderung der auswertbaren Fälle von 41 auf 33 Fälle, und zwar durch Wegfall der Nrn. 3 B, 18, 21, 63, 77, 159, 195, 237.

Die Verschiebungen in den einzelnen Typen sind in der anschließenden Tab. dargestellt.

Verglichen mit den zur Frage der SGOT ausgewerteten Fällen kommen bei der Auswertung hinsichtlich der SGPT

Typ	d a z u Fall-Nr.	i n W e g f a l l Fall-Nr.
a1	-	159
a2	-	63, 195, 237
a3	-	-
bo	33, 161	18, 77, 156
b1	156	3 B, 21, 33, 161
c1	-	-

Zu S. 63 :

Folgende Fall-Nrn., deren Serum-Bilirubin zwar unter 1,5 mg % liegt, in deren Anamnese aber während des letzten Monats vor der stationären Aufnahme ein deutlicher Ikterus bzw. eine deutliche Hyperbilirubinämie erwähnt ist, werden als abgeklungene ikterische Fälle aufgefaßt und daher ausgeschlossen: Nr. 18, 26 A, 29, 34, 85, 86, 121, 132, 133, 149, 204, 229, und 170 als diagnostisch unklarer Fall.

Zu S. 79 :

1. Zum Vorgang der Zusammenstellung

Um Serum-Eisen-Erstbestimmungen und Diagnosen der im Jahrgang 1959 (1.4.1959 - 31.3.1960) aufgenommenen Patienten sicher zu erhalten, ist folgendes Vorgehen erforderlich gewesen :
Name des Patienten und Serum-Eisen-Wert werden den Laboraufzeichnungen entnommen, sodann die Krankengeschichten-Nr. und durch die Krankengeschichte die Diagnose ermittelt.

2. Zur Vollständigkeit der Zusammenstellung

Die Zusammenstellung enthält sämtliche Serum-Eisen-Erstbestimmungen der im Jahrgang 1959 stationär aufgenommenen Patienten, ausschließlich folgender Ausnahmen :

- a) Die Krankengeschichte (= Kg.) ist aus Jahrgang 1959, bzw., im Falle einer Wiederaufnahme, aus Jahrgang 1960 ausgeliehen.
- b) Falls der Patienten-Name in den Laboraufzeichnungen fehlerhaft angegeben ist, und die Kg., die dem angegebenen Eisen-Wert wirklich entspricht, aus Jahrgang 1959 ausgeliehen, bzw. in den Jahrgängen 1960-62 abgelegt ist.
- c) Es fehlen die Serum-Eisen-Erstbestimmungen von im Jahrgang 1959 aufgenommenen Patienten, soweit sie erst nach dem 31. 3.1960 bestimmt worden sind, wenn diese Kg. aus Jahrgang 1959 ausgeliehen, bzw. in den Jahrgängen 1960 - 62 abgelegt sind.
- d) Bei der Durchsicht der Laborbücher wird ein zum zweitenmal vorkommender Name weggelassen in der Annahme, er entspreche einer Zweitbestimmung, falls sich nicht bei Durchsicht aller vorhandenen Kg. des Jahrganges 1959 - außer jenen der Tuberkulose-Klinik Robert Koch - ergibt, daß es sich dabei um den Erstwert einer Wiederaufnahme handelt.

Stichtag für die Suche nach fehlenden Kg.: 1.10.1962

Somit fehlen Eisen-Werte und Diagnosen, z.B. Hepatitis-Fälle, falls sie unter eine der Gruppen a) - d) fallen. Die Fehlerquellen c) und d) können dabei vernachlässigt werden. Insgesamt kann der Fehler als klein bezeichnet werden.

Zu S. 81 :

Bemerkungen zum Diagnosen-Schema mit näherer Abgrenzung einzelner Gruppen

Gruppen-
Chiffre

- 1 u. 1.1 enthält auch die Fälle von Leberinsuffizienz, bei denen als Ursache eine maligne destruierende Hepati-

tis (akute Atrophie) ermittelt worden ist; auch die Fälle von Hepatitis bei bestehender Leberzirrhose.

enthält nicht Leberentzündungen anderer Genese, z.B. bei Leber-Lues oder bei Miliar-Tbc. der Leber, s. Gruppe a.

enthält nicht den Zustand nach Hepatitis, s. Gruppe y.

2 u. 2.1 enthält auch Hepatitis mit beginnender Zirrhose; auch Zirrhosen mit vorangegangenen Blutungen.

3 enthält Cholecystitis, Cholangitis oder Cholangiolitis auch bei gleichzeitiger Cholelithiasis, falls kein Verschlußsyndrom besteht.

4 umfaßt Verschlußikterus durch Tumoren, Steine und entzündliche Ursachen. Die betreffenden Fälle sind in keiner weiteren Gruppe aufgenommen.

4.1 enthält u.a. Verschlußikterus infolge Cholelithiasis mit begleitender Cholecystitis.

5 enthält

den auf Grund eines zur damaligen Zeit verwendeten Diagnosenverzeichnisses der Medizinischen Univ.-Klinik übernommenen Begriff der "latenten Hepatopathie" (v. BERGMANN). Er wird hier für posthepatitische Funktionsstörungen der Leber verwendet, die sich subjektiv in Druckgefühl im rechten Oberbauch und Verdauungsstörungen äußern, und die objektiv gelegentliche Hyperbilirubinämie und wechselnden, nur zeitweise positiven Ausfall mancher Serum-Labilitätsproben zeigen (KÜHN, H.A.: Krankheiten der Verdauungsorgane; im Lehrbuch d. Inneren Medizin, Hrsg. L. Heilmeyer, S. 700-827, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955). Der Fall ist nur dann unter "latente Hepatopathie" eingereiht worden, wenn eine histologische Klärung nicht erfolgt ist oder einen Normalbefund ergeben hat;

die posthepatitische Hyperbilirubinämie;

die Hepatose im Sinne eines hauptsächlich degenerativen Parenchymschadens nicht infektiöser Genese, und die Fälle von Leberinsuffizienz, bei denen eine toxische Ursache ermittelt worden ist; außerdem Fettleber und Siderose;

Fälle von Rechtsinsuffizienz mit Stauungsleber, bei denen außer der Lebervergrößerung mindestens eine Leberfunktionsprobe pathologisch verändert ist, ohne daß eine Zirrhose angenommen wird;

Fälle von Herzinsuffizienz mit palpatorischer Lebervergrößerung, aber ohne pathologische Leberfunktionsproben werden in die Gruppe b eingereiht;

unklare "Leberparenchymschäden", die in keine der o.a. Gruppen fallen, werden der Gruppe x beigezählt.

6.1-6.4 Für Wahl von Nomenklatur und Einteilung der Blutkrankheiten wird folgendes Schrifttum benutzt:

HEILMEYER, L. und H. BEGEMANN: Blut und Blutkrankheiten; im Lehrbuch d. Inneren Medizin, Hrsg. L. Heilmeyer, S. 351-420 (Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955).

BEGEMANN, H. und H. G. HARWERTH: Praktische Hämatologie (Thieme, Stuttgart 1961).

6.1 enthält

- α) Eisenmangel-Anämien : chron. Blutungs-Anämie, Anämie in Gravidität und Lactation, achylische Chloranämie, Chlorose, Infektanämie, Anämie bei idiopathischer Lungenhäm siderose, Tumoranämie.
- β) Reaktive Leukocytose und Linksverschiebung, Agranulocytose, Lymphocytosis infectiosa acuta, Infektiöse Mononucleose.

6.2 enthält Blutkrankheiten, die gewöhnlich ein normales oder ein unregelmäßiges Verhalten des Serum-Eisens zeigen :

- α) Anämien ohne Eisenmangel, bei Mangel an Lactoflavin und Nicotinsäureamid, bei Eiweißmangel, bei Hypogenitalismus und HVL-Insuffizienz.
- β) Polycythämia vera, symptomatische Polyglobulie bei verschiedenen Erkrankungen.
- γ) akute Leukämie, chron. myeloische Leukämie, chron. lymphatische Leukämie, Erythramie, Erythroleukämie.
- δ) Dysproteinämien und Paraproteinämien : Plasmaplastom, Makroglobulinämie.
- ε) Hämorrhagische Diathesen : Koagulopathien, Thrombopenische und Thrombopathische Purpuraformen, Vasculäre Blutungsübel.

6.3 enthält

- α) Anämien mit Störungen der Eisenutilisation : Hereditäre hypochrome sideroachrestische Anämie, Anaemia sideroblastica refractoria, Thalassämie, Bleianämie, Anämie bei B₆-Mangel.

- β) Perniciöse Anämie, symptomatische perniciosoähnliche Anämien.

- γ) hämolytische Anämien :

korpuskuläre hämolytische Anämien : Hereditäre Sphärocytose, auch Fälle nach Splenektomie; Thalassämie, Drepanocytose, Elliptocytose, Marchiafava-Anämie.

serogene hämolytische Anämien : durch inkomplette Wärmeagglutinine; Kälteagglutinin-Krankheit, Par-

oxysmale Kältehämoglobinurie, Fetale Erythroblastose.

toxisch-hämolytische Anämien : u.a. Bleianämie.

d) Aplastisches Syndrom : Panmyelopathie (hierzu gezählt wird auch ein Fall einer aplastischen Krise bei chron.myeloischer Leukämie), Erythroblastophthase, Osteomyelosklerose.

e) Hämochromatose.

6.4 enthält Blutkrankheiten, die nicht in die o.a. Gruppen eingeordnet werden können oder die mit anderen Erkrankungen kombiniert sind.

a enthält auch Verdachtsfälle von entzündlichen Krankheiten und Infektionskrankheiten; sogenannte reparative Entzündungen nach Traumen und Operationen; auch Leberentzündungen wie bei Leber-Lues und bei Miliartbc. der Leber, die nicht unter Gruppe 1 bzw. 1.1 fallen.

In den Fällen, in denen zur Einteilung in Gruppe a oder b die Diagnose selbst nicht genügt, werden hierzu die entzündungsspezifischen Befunde herangezogen, d.h. Körpertemperatur, BSG, Leukocytose und Linksverschiebung, Infektanämie und Serum-Labilitätsproben. Fälle von inaktiver zirrhotischer Tbc. ohne solche Entzündungszeichen werden dementsprechend der Gruppe b zugezählt.

Zustand nach entzündlichen Krankheiten s. Gruppe b.

b enthält gutartige Neubildungen, z.B. Adenome; Zustand nach entzündlichen Krankheiten; Stoffwechselkrankheiten, Herzinsuffizienz (s. auch Gruppe 5), Niereninsuffizienz, Hypertonie, Herzinfarkt.

c enthält auch Fälle mit Verdacht auf maligne Tumoren.

Zu den Kombinationen verschiedener Krankheiten :

Für Krankheiten der Leber und Gallenwege mit zusätzlichen Entzündungen bestehen eigene Gruppen, z.B. im Falle der Hepatitis die Gruppe 1.1. Krankheiten der Leber und Gallenwege mit nicht entzündlichen Komplikationen werden in Gruppe x eingeordnet. Blutkrankheiten mit zusätzlichen anderen Erkrankungen gehören der Gruppe 6 an. In allen übrigen Fällen wird die Einordnung in die Kombinationen von a, b oder c versucht.

y enthält "vegetative Regulationsstörungen" oder "funktionelle Störungen", "vegetative Dystonie" und verwandte Symptombilder. Enthalten sind auch Zustand nach Hepatitis, Dyskinesien der Gallenwege, leichte Schlafmittelintoxikationen, psychische Störungen und Gesundbefunde.

Ich danke Herrn Prof. Dr. H o f f m a n n für die Überlassung
des Themas und für die bei der Durchführung der Arbeit gewähr-
te Hilfe.

Lebenslauf

Am 6.7.1937 wurde ich als Sohn des Diplom-Ingenieurs Joseph Trier und seiner Frau Helene, geb. Emmrich, in Berlin geboren. Nach vierjähriger Grundschulausbildung besuchte ich das Realgymnasium in Neunkirchen/Saar und ab 1952 das Ludwigsgymnasium in Saarbrücken, an dem ich im April 1956 das Reifezeugnis erwarb. Anschließend war ich nach den Bedingungen der Technischen Hochschulen 6 Monate als Praktikant tätig. Im Wintersemester 1956/57 begann ich in Bonn das Studium der Medizin; nach der ärztlichen Vorprüfung setzte ich es in Bonn, München und Freiburg i.Br. fort. In Freiburg legte ich 1962 nach 11 Semestern die ärztliche Prüfung ab. Als Medizinalassistent arbeitete ich in Krankenanstalten in Freiburg i.Br. und Saarbrücken. Am 31. 10.1964 erhielt ich die Bestallung als Arzt.

Hans Georg Trier

